

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ, ЭКОЛОГИИ И ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ
Медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова
Кафедра онкологии и лучевой диагностики

**М. Г. Шарафутдинов,
В. В. Родионов, С.В. Панченко, В.С. Морозов**

ОБЩАЯ ОНКОЛОГИЯ

Учебно-методическое пособие для врачей и студентов

Ульяновск 2013

УДК 616-006(075.8)

ББК 55.6я73

III 25

*Печатается по решению Ученого совета
Института медицины, экологии и физической культуры
Ульяновского государственного университета*

Рецензенты:

декан медицинского факультета, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ИМЭиФК УлГУ, д.м.н., профессор **В. И. Горбунов**;
декан факультета последипломного и фармацевтического образования ИМЭиФК УлГУ, д.м.н., профессор **А. Б. Песков**

Шарафутдинов, М. Г.

Общая онкология: учебно-методическое пособие для врачей и студентов / М. Г. Шарафутдинов, В. В. Родионов, С. В. Панченко, В.С. Морозов – Ульяновск : УлГУ, 2013. – 101 с.

В учебно-методическом пособие представлена современная информация об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике, лечении и профилактике онкологических заболеваний. Представлены разделы по истории онкологии, статистике, состоянии оказания медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями в Российской Федерации и Ульяновской области, отражены вопросы этики и деонтологии.

Предназначено для студентов 5-го и 6-го курсов медицинских вузов, может быть использовано врачами-интернами, клиническими ординаторами всех специальностей, а также врачами общей практики и участковыми врачами, онкологами, хирургами, терапевтами, медицинскими психологами и другими специалистами, которые в своей работе сталкиваются с вопросами оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями.

© Шарафутдинов М. Г., Родионов В. В., Панченко С. В.,
В.С. Морозов. 2013
© Ульяновский государственный университет, 2013

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. История развития онкологии.....	7
Глава 2. Классификация. Формулировка диагноза в онкологии.....	10
Глава 3. Эпидемиология злокачественных новообразований	15
Глава 4. Канцерогенез.....	24
Глава 5. Общие принципы диагностики злокачественных новообразований	36
Глава 6. Общие принципы лечения злокачественных новообразований ...	45
Глава 7. Статистика в онкологии. Организация онкологической службы. Оказание онкологической помощи в Ульяновской области	68
Глава 8. Этика и деонтология в онкологии	90
Список рекомендуемой литературы.....	101

Введение

Многие тысячи исследователей стремятся понять причины рака, найти пути к его профилактике и лечению. Десятки институтов и сотни лабораторий во всем мире работают над этой проблемой, обеспечивая успех в ее понимании и медленный, но неуклонный прогресс в профилактике и лечении. Но, несмотря на стремительные успехи в развитии современной медицины и биологии, рак остается болезнью, которая ежегодно уносит миллионы человеческих жизней, каждые 30 секунд в мире умирает один онкологический больной.

Проблема онкологических заболеваний остается приоритетной для современного общества. На протяжении 90-х годов ежегодно от рака в мире умирало 8 млн. человек. По прогнозам ВОЗ с 1999 года по 2020 год заболеваемость онкологическими заболеваниями и смертность возрастут в 2 раза: с 10 до 20 млн. новых случаев и с 6 до 12 млн. регистрируемых смертей. Учитывая, что в развитых странах наблюдается тенденция к замедлению роста заболеваемости и снижение смертности от злокачественных опухолей (как за счет профилактики, в первую очередь это борьба с курением, так и за счет улучшения ранней диагностики и лечения), то понятно, что основной прирост придется на развивающиеся страны, к которым сегодня следует отнести и Россию. К сожалению, в России следует ожидать серьезное увеличение как заболеваемости, так и смертности от рака. Сегодня в России от злокачественных новообразований умирает в год более 300 тысяч человек, каждые 2 минуты умирает один онкологический больной.

Основные проблемы отечественной онкологии: высокая смертность, выявляемость злокачественных новообразований в поздней стадии,

ошибки в диагностике и лечении, отсутствие «онкологической настороженности» и слабые знания и умение врачей.

Злокачественные новообразования по смертности занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний, а по страху, который внушают людям, - первое. К сожалению, даже в среде медицинских работников бытует мнение, что рак – смертельное, фатальное заболевание. А ведь это всего лишь диагноз, но не приговор к смерти! Более того, **рак – самое излечиваемое хроническое заболевание!** Для этого нужно два условия – раннее выявление заболевания и своевременное эффективное лечение.

Судьба онкологического больного находится в руках многих специалистов. Профилактикой, диагностикой, лечением и реабилитацией пациентов занимаются врачи всех специальностей. В связи с этим авторы настоящих учебно-методических рекомендаций сочли необходимым рассмотреть вопросы этиологии рака и канцерогенеза, принципы диагностики и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями, представили наиболее актуальные этико-деонтологические проблемы при оказании помощи пациентам.

Цель изучения темы: усвоить основные принципы диагностики, лечения и реабилитации пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями.

По окончании изучения данной темы студент *должен уметь:*

- объяснить целесообразность первичной профилактики рака, наблюдения и лечения пациентов с предопухолевыми заболеваниями;

- анализировать и обосновать необходимость соблюдения принципа преемственности в деятельности врачей различных специальностей, оказывающих медицинскую помощь онкологическим больным;
- обосновывать необходимость качественной диагностики и своевременного лечения пациентов.

Для этого студент должен знать:

- этиологию и патогенез злокачественных опухолей. Теории возникновения злокачественных опухолей.
- механизмы канцерогенеза, виды канцерогенеза.
- факторы, способствующие возникновению опухолей.
- классификацию опухолей.
- заболеваемость и смертность при злокачественных новообразованиях.
- современные представления о предраковых состояниях. Факультативный и облигатный предрак.
- принципы организации онкологической службы.
- общие принципы диагностики злокачественных опухолей.
- принципы лечения злокачественных новообразований.
- реабилитацию онкологических пациентов.
- деонтологические подходы при общении с онкологическим больным.

Глава 1

История развития онкологии

Онкология (от греч. *oncos* - опухоль и *logos* - слово, наука) - наука, которая изучает причины возникновения, развитие опухолей, их клинические проявления, диагностику, лечение и профилактику.

Опухоли человека известны с древнейших времен. Еще Гиппократ описал отдельные формы опухолей. Новообразования костей были обнаружены у мумий древнего Египта. Хирургические методы лечения опухолей использовали в медицинских школах древнего Египта, Китая, Индии, у инков Перу и др. При изучении древних рукописей исследователи обнаруживают описания различных новообразований, а также методов их лечения, среди которых прижигания новообразований, ампутации конечностей, применение настоев трав и др.

Родоначальником экспериментальной онкологии является ветеринарный врач М.А. Новинский, который в 1876 г. впервые в мире осуществил перевивку злокачественных опухолей от взрослых собак щенкам. В настоящее время ученые-онкологи широко используют в своей практике методики экспериментальной онкологии, основы которой были заложены ее родоначальниками. Во всех современных руководствах и учебниках по онкологии приводятся наблюдения английского хирурга П. Потта, который в 1775 г. описал случай профессионального рака; с этого наблюдения и начались исследования по канцерогенезу. Им был описан рак кожи мошонки у трубочистов, ставший результатом длительного загрязнения продуктами перегонки каменного угля, сажей. В настоящее время наряду с углеводородами известны канцерогенные вещества, принадлежащие к другим классам химических соединений. В 1932 г. А. Лакассань доказал, что некоторые опухоли могут быть экспериментально

вызваны большими количествами эстрогенных гормонов. Важным этапом в развитии онкологии явилось открытие Ф. Раусом (1911) вирусной природы некоторых сарком кур. Эти работы легли в основу вирусной теории рака, а многочисленные опыты на животных показали, что канцерогенное действие могут оказывать также рентгеновские и ультрафиолетовые лучи, радий и радиоактивные вещества.

Историческим этапом в развитии онкологии в России стало издание в 1910 г. первого руководства «Общее учение об опухолях». Ее автором был патриарх отечественной онкологии Н.Н. Петров. В достижения российской онкологии начала и середины XX века большой вклад внесли Л.А. Зильбер, М.Ф. Глазунов, Ю.М. Васильев, Н.А. Краевский и др. Первым онкологическим учреждением в России явился основанный в 1903 г. Институт для лечения опухолей им. Морозовых в Москве (ныне Московский научно-исследовательский онкологический институт (МИОИ) им. П.А. Герцена). В 1926 г. по инициативе Н.Н. Петрова был создан Ленинградский институт онкологии, ныне носящий его имя. В 1951 г. в Москве основан Институт экспериментальной и клинической онкологии, ныне - Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН.

Во Всемирной организации здравоохранения существует специальный Отдел рака, основанный и в течение многих лет возглавляемый российскими онкологами. Специалисты России активно участвуют в международных конгрессах, работают в постоянно действующих комиссиях и комитетах Международного противоракового союза, ВОЗ и МАИР, принимают активное участие в симпозиумах по различным проблемам онкологии.

В России разработана четкая система организации онкологической помощи. Это комплекс мероприятий, направленных на профилактику

опухолей, их раннее выявление и разработку наиболее эффективных методов лечения. Система, возглавляемая онкологическими институтами, опирается на большое количество онкологических диспансеров. Важнейшее звено данной системы – медицинские работники первичного звена здравоохранения.

Несмотря на то, что злокачественные опухоли известны с древних времен, онкология является молодой наукой – ей не более 100 лет, а полноценное развитие ее началось лишь в XX веке. Основные ее задачи: выяснение причин новообразований, разработка методов профилактики, способов раннего распознавания и успешного лечения.

Первоначально лечение опухолей целиком сосредоточилось в руках хирургов. В дальнейшем все шире стали применять методы лучевого лечения, которые для некоторых локализаций злокачественных опухолей и по сей день остаются методом выбора. Наконец, начиная с 40-х годов XX века стали применять и лекарственное лечение опухолей. В настоящее время все чаще прибегают к сочетанию всех этих методов лечения, подключая и иммунотерапию.

В последние годы достижения онкоиммунологии, онкогенетики, биотерапии рака вдохнули в науку «второе» дыхание, новые надежды на победу над этим недугом. Разрабатываются новые вакцины, новые методы генной терапии рака. Остается надеяться, что решение экономических проблем России существенно поможет делу борьбы с онкологическими заболеваниями.

Контрольные вопросы:

1. Что изучает онкология?
2. Назовите ученых – родоначальников экспериментальной онкологии?
3. Развитие онкологии в нашей стране.

4. Система организации онкологической помощи в РФ.

5. Перспективы развития онкологии.

Глава 2

Классификация.

Формулировка диагноза в онкологии

С точки зрения прогноза все опухоли делят на 2 большие группы — доброкачественные и злокачественные (табл. 1).

Таблица 1. Биологическая классификация новообразований

Доброкачественные	Злокачественные
Имеют капсулу	Капсула отсутствует
Экспансивный рост	Инфильтрирующий рост
Высокодифференцированная структура	Недифференцированные, анаплазированные структуры
Мало митозов	Много митозов
Медленный рост	Быстрый рост
Не метастазируют	Метастазируют

Несмотря на важность этой упрощенной классификации, необходимо помнить, что клиническое течение и биологические характеристики нельзя считать абсолютными критериями прогноза. Некоторые опухоли можно излечить, несмотря на наличие метастазов. С другой стороны, доброкачественные опухоли могут приводить к летальному исходу. Некоторые опухоли нельзя однозначно отнести ни к доброкачественным, ни к злокачественным, поскольку они обладают признаками обоих типов (например, базалиома, десмоид гистологически близки к

доброкачественным поражениям, но способны к инфильтрирующему росту, не имеют капсулы и склонны к рецидивам после удаления). С другой стороны, отдаленные метастазы при некоторых новообразованиях растут очень медленно — десятилетиями (карциноиды). В последние годы активно разрабатывают классификации, учитывающие генетические и молекулярно-биологические характеристики опухолей.

В Международной классификации болезней (МКБ) онкология занимает 2 раздела — С (злокачественные опухоли) и D (рак *in situ* и доброкачественные опухоли).

Ведущим фактором, определяющим прогноз опухоли, является распространенность последней к моменту ее диагностики. По мере увеличения размеров злокачественной опухоли повышается вероятность метастазирования, и при определении прогноза течения опухолевого процесса, выборе рациональной терапии, а также для единообразного учета и оценки отдаленных результатов лечения, кроме идентификации гистологического типа, степени дифференцировки или злокачественности опухоли, необходимо учитывать стадию новообразования. Такая система распространенности процесса - TNM - разработана Международным противораковым союзом. Основные характеристики опухоли, согласно классификации TNM, определяются глубиной инвазии первичного опухолевого узла в орган или окружающие ткани и выраженностью метастатического процесса.

В классификации TNM рассматриваются категории: Т (*tumor* - опухоль) - определяет местное распространение или степень инвазии первичного узла в органе и окружающих тканях; N (*nodes* - лимфатический узел) - означает выраженность регионарного метастазирования; М (*metastases*) - характеризует наличие отдаленных метастазов.

Категория Т: Tx - скрытый рак (*occult carcinoma*), первичная опухоль не может быть оценена, но имеет косвенные проявления, например к моменту диагностики имеются отдаленные метастазы. Категории Tis применяют для обозначения *cancer in situ*, т.е. неинвазивных опухолей. В трубчатых и полых органах категория T₁ означает инвазию в толщу слизистой оболочки и подслизистый слой, T₂ и T₃ - инвазию через мышечные слои, T₄ - прорастание через стенку органа.

Категория N: Nx - неизвестно о наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах; N₀ - метастазы в регионарные лимфатические узлы отсутствуют; N₁, N₂ или N₃ - различная степень выраженности метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Категория M: Mx - неизвестно, существуют ли отдаленные метастазы; M₀ - отдаленные метастазы отсутствуют; M₁ - имеются отдаленные метастазы.

Кроме стадии распространенности процесса учитывается и категория G - гистологическая дифференцировка опухолей: G_x - степень дифференцировки не может быть оценена; G₁ - высокая степень дифференцировки; G₂ - средняя степень дифференцировки; G₃ - низкая степень дифференцировки; G₄ - недифференцированные опухоли.

Также разработана унифицированная система оценки стадии опухолевого процесса на материале, удаленном во время радикальной операции, - постхирургическая патогистологическая классификация pTNM. Однако критерии pTNM могут применяться только лишь в том случае, если при хирургическом вмешательстве удалено определенное количество регионарных лимфатических узлов. В каждом конкретном случае заболевания злокачественным новообразованием могут быть различные сочетания pN.

Общие принципы построения онкологического диагноза

Диагноз онкологического заболевания необходим не только в качестве ведущего ориентира при проведении лечения и оценки прогноза. От стандартизации и единообразного оформления диагноза зависит решение многих медицинских, социальных и экономических проблем. Любой диагноз должен быть классифицирован по МКБ-10 и содержать 3 номенклатурных обозначения болезней: основное заболевание, его осложнение и сопутствующее заболевание. Заключительный диагноз должен быть подтвержден всеми доступными методами исследования, а все его части обоснованы в эпикризе.

Основным заболеванием считают опухоль, по поводу которой проводили обследование или лечение. Окончательный клинический диагноз формулируют при выписке или смерти больного. При формулировке диагноза у онкологического больного используют только номенклатуру, приведенную в МКБ-10. Обязательно указание нозологической единицы и органа поражения. Следует избегать таких диагнозов, как «опухоль гепатодуоденальной зоны» и др. Диагноз ЗН должен обязательно сопровождаться указанием распространенности опухоли (стадии, TNM). По мере углубленного обследования стадия может меняться в зависимости от полученных результатов, однако после проведения радикального или паллиативного лечения стадию менять нельзя. В некоторых случаях приветствуется указание гистологического типа или подтипа опухоли, если это существенно влияет на прогноз или выбор метода лечения (перстневидно-клеточный рак желудка, мелкоклеточный рак легкого, медуллярный рак щитовидной железы).

Еще одной особенностью онкологического диагноза считают отражение этапов лечения ЗН. Все методы воздействия на опухоль должны указываться в окончательной формулировке диагноза. Для этого используют шаблон «состояние после ...». Ниже приведен пример типичного построения диагноза у выписанного больного.

Основное заболевание. Перстневидноклеточный рак нижней трети желудка I стадии (T₂N₀M₀); состояние после резекции по Бильрот 1 в мае 2003 г. Рецидив опухоли с диссеминацией по брюшине: состояние после двух курсов химиотерапии в 2004 г.; частичная ремиссия. *Осложнения.* Рецидивирующее желудочное кровотечение. Двусторонняя пневмония. *Сопутствующие заболевания.* Атеросклеротический коронарокардиосклероз, пневмосклероз, эмфизема легких.

Контрольные вопросы:

1. Отличия злокачественных опухолей от доброкачественных.
2. Что такое классификации TNM?
3. Гистологическая дифференцировка опухолей.
4. Патогистологическая классификация опухолей.
5. На каких принципах строится онкологический диагноз?

Глава 3

Эпидемиология злокачественных новообразований

Факторы, способствующие возникновению опухолей.

Наследственность.

Наследственный фактор в возникновении злокачественных новообразований не означает, что рак наследуется из поколения в поколение. При отягощенном злокачественными новообразованиями анамнезе по наследству передается повышенная чувствительность к воздействию некоторых канцерогенных агентов. Наследственная восприимчивость изучена и доказана лишь для некоторых заболеваний, при которых вероятность заболеть при наличии генетической предрасположенности составляет 80-90%. Это редкие формы злокачественных новообразований - ретинобластома, саркома сосудистой оболочки глаза и доброкачественные новообразования, такие, как пигментная ксеродерма, опухоли каротидных телец, полипоз кишечника, нейрофиброматоз. В научной литературе содержится много данных экспериментальных исследований о роли наследственности в происхождении рака. В числе первых форм новообразований, обративших на себя внимание исследователей, были опухоли женских половых органов. Описано много семей, где у трех кровных родственниц и более встречался рак одной и той же локализации (в частности, рак тела матки или рак яичников). Известно, что для кровных родственников больных риск заболеть той же формой рака несколько выше, чем в семье, где не было ни одного случая рака. При углубленном изучении злокачественных новообразований, связанных с наследственной предрасположенностью, было выявлено наличие унаследованного генетического дефекта, который

в условиях нарушенного гомеостаза, под воздействием модифицирующих факторов окружающей среды и образа жизни организма, способствовал развитию рака или саркомы. Унаследованные мутации в генах, аномальные характеристики гомеостаза в значительной степени определяют вероятность генетически предрасположенных лиц заболеть раком.

Современные взгляды на этиологию и патогенез злокачественных новообразований с учетом наследственности, генов предрасположенности необходимо учитывать при формировании групп повышенного риска и контроля за ними с целью предупреждения возникновения и развития рака.

Эндокринные нарушения

В соответствии с современными взглядами развитие опухолей в органе или в тканях определяется следующей триадой факторов:

- 1) снижение иммунологической реактивности организма;
- 2) действие канцерогенного агента экзоили эндогенной природы;
- 3) нарушение функции органа или ткани.

Нормальная деятельность функциональных систем организма зависит от правильного функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатико-адреналовой систем. Все эндокринные органы тесно связаны друг с другом, и нарушение функции одного из них оказывает прямое или косвенное влияние на все другие. Эндокринный баланс напрямую зависит от регулирующей функции нервной системы. Патологическая активность периферических эндокринных желез, нарушение регулирующей функции нервной системы и сдвиг метаболических процессов в тканях и органах организма способствуют образованию эндогенных канцерогенных веществ.

Сохранение генного гомеостаза и антигенного состава организма осуществляют иммунные механизмы, контролируемые гипоталамусом.

Возможность малигнизированной клетки дать начало опухолевому процессу, погибнуть сразу после негативного воздействия или сохраниться длительное время в латентном состоянии зависит от индивидуальных защитных механизмов организма (состояние эндокринной системы, обмена веществ, иммунологической реактивности, состояние нервной системы, особенности соединительной ткани и т.д.).

Нарушение метаболизма с избыточным содержанием в крови кортизола, инсулина, холестерина, влияющее на течение опухолевого процесса, академик В.М. Дильман назвал «*синдромом канкрофилии*». Синдром канкрофилии характеризуется суммой метаболических условий (нарушений в углеводно-жировом обмене), повышающих вероятность злокачественной трансформации клетки. Такие «болезни метаболизма», как ожирение, сахарный диабет, атеросклероз могут привести к злокачественным новообразованиям молочных желез, толстой кишки, эндометрия и др.

Значение курения в возникновении злокачественных новообразований

Курение отнесено Международным агентством по изучению рака к группе абсолютных канцерогенов. Свыше 90 % всех случаев рака легкого у мужчин и 78 % у женщин связаны с курением. У активных курильщиков курение сигарет маскирует хронический неспецифический, а часто и специфический воспалительный трахеобронхит, который при частых обострениях вызывает атипию клеток эпителия. При активном и пассивном курении сигарет табачный дым, содержащий наиболее активные ПАУ (3,4-бензпирен), ароматические амины, нитрозосоединения, неорганические вещества - радий, мышьяк, полоний и радиоактивный свинец, при непосредственном соприкосновении с внутренней стенкой бронхов и альвеолами способствует взаимовоздействию канцерогенов с

мембраной чувствительных к канцерогенам клеток, повышая вероятность опухолевой трансформации. Часть канцерогенов попадает в желудок со слюной, а канцерогены с инертной способностью диффундируют в межтканевую жидкость и растворяются в крови, повышая содержание канцерогенных веществ в организме. Эксперты Международного агентства по изучению рака (г. Лион) определили, что с курением связано 85% случаев смерти от рака легкого, 30-40% - от рака мочевого пузыря и почек, 50-70% - от рака пищевода, глотки и ротовой полости.

Некоторые ученые считают, что канцерогены табачного дыма и атмосферного воздуха действуют синергически. По статистическим показателям, отказ населения от курения снизил бы заболеваемость раком на 25-30%, что для России составляет 98-117 тыс. случаев злокачественных новообразований в год.

Значение ультрафиолетового излучения в возникновении злокачественных новообразований

Ультрафиолетовая (УФ) часть солнечного света обладает способностью проникать в ткани человека через кожный покров и повреждать клетки различных слоев кожи в зависимости от длины волны. Впервые канцерогенное действие УФ-лучей было описано и доказано G. Findlay в 1928 г. В настоящее время известно, что до 95% случаев рака кожи возникает на открытых участках тела, подвергающихся длительному воздействию УФ-лучей. УФ-лучи оказывают не только местное иммунодепрессивное влияние, повреждая клетки Лангерганса, но и общее иммунодепрессивное действие на организм (Gallardo V. et al., 2000). Среди факторов окружающей среды, обладающих способностью канцерогенного воздействия, УФ-излучение составляет 5 %.

Радиоактивные излучения

Проблема изучения радиационного воздействия на человека и соблюдение мер предосторожности от возможного облучения становятся все более актуальными. Это связано с массовым практическим применением во всех сферах человеческой деятельности современных средств научно-технических достижений, основанных на действии ионизирующего излучения по принципу квантового усиления. Наиболее чувствительны к воздействию ионизирующего фактора ткани в период пролиферативной активности клеток, активного роста и развития.

Независимо от вида и способа воздействия канцерогенный эффект ионизирующего излучения основан на повреждении генетического аппарата.

Вирусный канцерогенез

Вирусный канцерогенез - это сложный процесс опухолеобразования, основанный на взаимодействии геномов клетки и онкогенного вируса. Согласно вирусно-генетической теории Л.А. Зильбера, любая клетка потенциально может образовывать вирус, так как содержит необходимую для этого информацию; она находится в генетическом аппарате (в ДНК-хромосомах) клетки. Одна и та же клетка может иметь в генетическом аппарате несколько вирогенов и образовывать несколько разных эндогенных вирусов. Последние содержат РНК и обратную транскриптазу - фермент, катализирующий «обратную» транскриптазу, т.е. синтез ДНК на матрице РНК. Наряду с эндогенными, в настоящее время обнаружены экзогенные онкогенные вирусы. Этиологическое значение экзогенных онкогенных вирусов уже доказано для некоторых форм злокачественных новообразований.

В качестве этиологических агентов ряда злокачественных новообразований определены представители некоторых семейств вирусов.

1. *Вирус папилломы человека* (ВПЧ или HPV) связывают с развитием рака вульвы, влагалища, ануса, пищевода, миндалин. Около 300 тыс. новых случаев рака шейки матки в мире связывают с HPV.

2. *Герпесвирусы* (EBV).

Длительная персистенция герпесвирусов в организме человека создает условия для действия инициирующих и промоцирующих факторов возникновения злокачественных новообразований. Вирусологические и электронно-микроскопические методы позволили выявить опухоли человека, ассоциированные с герпесвирусом: лимфома Беркитта, назофарингеальный рак и рак шейки матки. Клетками-мишениями для EBV являются В-лимфоциты человека.

3. *Вирус гепатита* (гепаднавирус - HBV).

Вирус гепатита, повреждая гепатоциты, является частым фактором в развитии гепатоцеллюлярного рака. По оценкам ВОЗ, около 80% всех первичных злокачественных опухолей печени индуцированы этими вирусами. Около 200 млн. человек на планете являются носителями вирусов HBV. Ежегодно в мире выявляется несколько сотен тысяч новых случаев гепатоцеллюлярного рака, ассоцииированного с HBV.

4. *Человеческий вирус Т-клеточной лейкемии* (HTLV) впервые был выявлен в 1979-1980 гг. из опухолевых клеток взрослых, больных Т-клеточной лимфомой-лейкемией (ATL). О вирусной этиологии острого лимфолейкоза у взрослых свидетельствуют исследования американских и японских ученых, которые показывают, что в 90-98% случаев при типичных проявлениях данной патологии в крови определяются антитела к HTLV.

В настоящее время известны веские аргументы в пользу вирусного происхождения лимфогранулематоза, саркомы Капоши, меланомы, глиобластомы.

Особо следует отметить роль в канцерогенезе микробных агентов, в частности бактерии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Эпидемиологические исследования, подтверждающие увеличение частоты случаев рака желудка, ассоциированного с *H. pylori*, определили их инициирующую роль в процессе канцерогенеза. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака отнесло эту бактерию к канцерогенам первого класса и определило ее как причину развития рака желудка у человека. Длительная колонизация *H. pylori* в слизистой оболочке желудка создает благоприятный фон для воздействия канцерогенных веществ на клетки герминативных зон и возможность самих бактерий индуцировать пролиферативные изменения эпителия с активациейprotoонкогенов и генетической неустойчивостью стволовых клеток, что приводит к развитию мутаций и геномным перестройкам.

Химические соединения

К настоящему времени зарегистрировано около 5 млн химических веществ, из них 60-70 тыс. - вещества, с которыми соприкасается человек.

В настоящее время известна обширная группа химических элементов и соединений канцерогенного действия, представляющая собой широко варьирующие по структуре органические и неорганические соединения с видовой и тканевой избирательностью невирусной и нерадиоактивной природы. Часть этих веществ - экзогенного происхождения: канцерогены, существующие в природе, и канцерогены, являющиеся продуктами человеческой деятельности (промышленной, лабораторной и т.д.); часть - эндогенного происхождения: вещества, являющиеся метаболитами живых клеток и обладающие канцерогенными свойствами. Количество канцерогенов насчитывает 5000-50000, из них с 1000-5000 контактирует человек.

Самые распространенные химические вещества с наибольшей канцерогенной активностью следующие:

- 1) ПАУ - 3,4-бензпирен, 20-метилхолантрен, 7,12-ДМБА;
- 2) ароматические амины и амиды, химические красители - бензидин, 2-нафтиламин, 4-аминодифенил, 2-ацетиламинофлюорен и др.;
- 3) нитрозосоединения - алифатические циклические соединения с обязательной аминогруппой в структуре: нитрометилмочевина, ДМНА, диэтилнитрозамин;
- 4) афлотоксины и другие продукты жизнедеятельности растений и грибов (циказин, сафрол и т.д.);
- 5) гетероциклические ароматические углеводороды - 1,2,5,6- и 3,4,5,6-дibenзкарбазол, 1,2,5,6-дibenзакридин;
- 6) прочие (эпоксиды, металлы, пластмассы и др.).

Большинство химических канцерогенов активизируются в организме при метаболических реакциях. Они называются истинными или конечными канцерогенами. Другие химические канцерогены, которые не нуждаются в предварительных превращениях в условиях организма, называются прямыми.

Согласно данным Международного агентства по изучению рака, до 60-70% всех случаев рака в той или иной мере связаны с вредными химическими веществами, находящимися в окружающей среде и влияющими на условия жизни.

Понятие о первичной и вторичной профилактике

Проведение профилактических мероприятий в онкологии осложняется многообразием предполагаемых этиологических факторов канцерогенеза. Многочисленные эпидемиологические и экспериментальные исследования показали связь между определенными

факторами воздействия внешней среды (химические, физические и биологические) и образом жизни человека.

Комплекс социально-гигиенических мероприятий, направленных на максимальное снижение воздействия канцерогенных факторов внешней среды на чувствительные к ним клетки живого организма, а также стабилизация иммунологического статуса организма путем неспецифического воздействия на человека (пропаганда здорового образа жизни, правильного питания, отказ от вредных привычек и т.д.) называется *первичной профилактикой* злокачественных новообразований.

Комплекс медицинских мероприятий, направленных на выявление больных с предраковыми заболеваниями, с последующим их оздоровлением и наблюдение за ними называется *вторичной профилактикой*. Организация и проведение мероприятий по ранней диагностике рака также рассматриваются как компонент вторичной профилактики, а предупреждение рецидива рака как *третичная профилактика* рака.

Индивидуальная защита организма от злокачественных новообразований должна включать:

- 1) соблюдение правил личной гигиены;
- 2) безотлагательную лечебную коррекцию нарушенных функций организма;
- 3) правильное рациональное питание;
- 4) отказ от вредных привычек;
- 5) оптимизацию функций репродуктивной системы;
- 6) ведение здорового активного образа жизни;
- 7) высокое самосознание человека - четкое знание факторов канцерогенного воздействия на организм и мер предосторожности, знание

особенностей течения, стадийности и зависимости эффективности лечения опухолей от своевременности их выявления.

Контрольные вопросы:

1. Роль наследственного фактора в возникновении злокачественных новообразований.
2. Что такое «синдром канкрофилии»?
3. Курение и рак.
4. В чем заключается канцерогенное воздействие ультрафиолетового излучения?
5. На что влияет ионизирующее излучение?
6. Какие вирусы могут быть этиологическими агентами злокачественных новообразований и каких?
7. Какие химические вещества обладают наибольшей канцерогенной активностью?
8. Что относится к первичной профилактике злокачественных новообразований?

Глава 4

Канцерогенез

Опухолевый рост остается одним из самых загадочных явлений природы. Несмотря на более чем 100-летнюю историю теоретической онкологии, дать универсальное определение опухолевому процессу довольно затруднительно, вследствие комплексного характера этого патологического явления. Тем не менее, попытаемся выделить главные признаки новообразования.

Во-первых, опухолью считается процесс, сопровождающийся прибавлением клеточной массы (в медицине данный феномен часто называют «плюс-тканью»). Следует отметить, что само по себе явление «плюс-ткани» наблюдается не только при онкологических заболеваниях, но и при ряде других патологий, например при воспалении, поэтому оно не может считаться достаточным при описании опухоли.

Во-вторых, для новообразований характерен автономный характер роста. В норме количество клеток регулируется посредством точной балансировки двух противоположных процессов – клеточного деления и клеточной элиминации. В случае онкологического заболевания прибавление клеточной массы опережает клеточную гибель либо за счет активации процессов пролиферации, либо вследствие угнетения апоптоза, а чаще всего – за счет сочетанного нарушения обоих этих процессов.

Остальные признаки опухолевого роста, такие как блок дифференцировки, клеточная атипия, нарушенный гликолиз и т.д., зачастую действительно сопутствуют онкологическому перерождению тканей, но не являются необходимыми для его проявления.

До самого последнего времени количество «теорий рака» измерялось сотнями. К наиболее значимым следует отнести вирусные, иммунологические, канцерогенные и гормонально-метаболические концепции, ставшие предметом горячих споров в середине XX столетия. Понимание природы опухолевого роста стало принимать более очерченные формы лишь в течение двух последних десятилетий прошлого века, благодаря развитию молекулярной онкологии. При проведении серии экспериментов, направленных на идентификацию «онкологически-значимых» фрагментов генома вируса саркомы Рауса, выяснилось, что за всю картину злокачественной трансформации отвечает всего лишь один-единственный ген, который был назван онкогеном src. Позже было

установлено, что подобный принцип характерен для большинства известных онкогенных вирусов. Однако значение опытов на вирусах лимитировалось тем фактом, что данная разновидность опухолевого патогенеза наблюдалась только у животных (мышей, крыс, птиц), в то время как причастности вирусов к опухолям у человека доказать не удавалось. Разработка метода гибридизации нуклеиновых кислот привела к новому революционному открытию: оказалось, что все вирусные онкогены имеют гомологов в составе человеческого генома. Более того, данные гомологи являются необходимым компонентом жизнедеятельности; они отвечают за такие важнейшие процессы, как пролиферация, дифференцировка и т.д. Венцом примерно 10-летней серии экспериментов стало доказательство факта активации онкогенов в опухолях. К середине 1980-х гг. онкогенная теория рака приобрела удивительную стройность. Ее основные положения можно упрощенно сформулировать следующим образом:

1. Онкогеном называется ген, который а) в норме оказывает активизирующее влияние на процессы пролиферации и/или препятствует клеточной гибели; б) активируется в опухолях; в) проявляет трансформирующие свойства в экспериментах по трансфекции.
2. Онкогены необходимы для нормального функционирования (обновления) тканей; их работа находится под строгим контролем сигнальных систем организма. Соматическая мутация в онкогене приводит к независимости клетки от внешних регулирующих влияний, т.е. клеточный клон, находясь в условиях аутостимуляции, приобретает способность к неконтролируемому размножению. Генетические повреждения в онкогенах могут возникать вследствие

случайного мутационного процесса, однако вероятность мутаций существенно повышается при увеличении канцерогенной нагрузки.

3. При вирусном канцерогенезе у животных вирус уже содержит активированную версию онкогена и, таким образом, является лишь транспортной формой последнего. У человека, напротив, большинство опухолей возникает за счёт активации (мутации) эндогенных онкогенов.
4. Активация одного онкогена почти всегда компенсируется. Процесс злокачественной трансформации требует сочетанных нарушений в нескольких онкогенах.

Антионкогеном (супрессорным геном) называется ген, который а) в норме оказывает инактивирующее влияние на процессы пролиферации и/или способствует клеточной гибели; б) инактивируется в опухолях; в) осуществляет реверсию злокачественного фенотипа в экспериментах по трансфекции. К концу 1980-х было установлено, что практически каждая опухоль содержит множественные мутации в антионкогенах, выражающиеся как в виде делеций, так и в форме микромутаций. Вероятно, инактивирующие повреждения супрессорных генов встречаются существенно чаще, чем активирующие мутации в онкогенах, что соответствует бытовой логике «ломать – не строить».

Современная наука полагает, что для возникновения трансформированного клеточного клона необходимо как минимум 5-9 мутаций в разных онкогенах и антионкогенах. По-видимому, на каком-то из промежуточных этапов трансформации опухолевый клон приобретает способность к ускоренному мутагенезу, т.е. свойство «геномной нестабильности». Факт геномной нестабильности экспериментально подтверждается тем, что наряду со «значимыми» мутациями в онкогенах и

антионкогенах, в опухолях наблюдается огромное количество «побочных» относительно нейтральных повреждений генома.

Таким образом, молекулярная онкология вошла в XXI век с достаточно четкими представлениями о патогенезе новообразований. Суть молекулярно-генетических изменений в опухолях сводится к трём компонентам:

- 1) активирующие мутации в онкогенах;
- 2) инактивирующие мутации в антионкогенах;
- 3) геномная нестабильность.

Предраковые заболевания

Проблема предболезни и раннего рака чрезвычайно актуальна в онкологии, так как позволяет предсказывать возможность развития онкологического заболевания, проводить его профилактику, а на ранних стадиях развития рака полностью излечивать его. Идея концепции о предраке состоит в том, что новообразование почти никогда не возникает в здоровом организме, каждому раку присущ «свой» предрак, а процесс перехода от нормальных клеток к сформированной опухоли имеет промежуточные этапы, которые можно диагностировать с помощью морфологических методов. Практическое значение учения о предраке состоит в том, что оно позволяет выделить группы повышенного риска возникновения рака того или иного органа и проводить углубленные систематические наблюдения за лицами этой группы. **На сегодняшний день стратегия всей системы борьбы с раком основана на предупреждении, выявлении и лечении предраковых состояний и ранних форм злокачественных новообразований.**

Факультативный и облигатный предрак

Предрак, или предраковое заболевание - состояние, которое переходит в рак с большей степенью вероятности, чем в основной популяции. Однако наличие предракового фона еще не говорит о том, что он с фатальной неизбежностью перейдет в рак. Малигнизация при состоянии, именуемом предраком, наблюдается в 0,1-5%.

Спектр предраковых состояний необычайно широк. К ним относятся практически все хронические воспалительные специфические и неспецифические процессы. Например, в желудке это - хронический гастрит различной этиологии, в том числе в желудке, резецированном по поводу язвенной болезни; в легких – хронический бронхит; в печени - хронический гепатит и цирроз; в желчевыводящих путях - холелитиаз; дисгормональные процессы в молочной железе - мастопатия; гиперпластический процесс в эндометрии - железистая гиперплазия; в шейке матки - эрозия и лейкоплакия; диффузный и узловой зоб в щитовидной железе; дистрофические процессы, вызванные нарушением обмена веществ, и дискератозы (крауэрз вульвы); лучевые дерматиты и повреждения тканей после УФ-облучения и ионизирующей радиации; механические повреждения, сопровождающиеся хроническими раздражениями слизистых оболочек (зубные протезы, пессарии, травмы; химические агенты, вызывающие профессиональный дерматит, ожоги слизистой оболочки); вирусные заболевания (папилломавирусная инфекция в шейке матки); дизонтогенетические - аномалии первичной закладки органов (тератомы, гамартомы, боковые кисты шеи - дериваты жаберных дуг); доброкачественные опухоли (аденоматозные полипы желудка и толстой кишки, нейрофибромы); паразитарные заболевания (описторхоз и др.). Некоторые предопухолевые заболевания в зависимости от локализации представлены в таблице 2.

Предопухолевые заболевания

Таблица 2

Локализация	Предраковые состояния
Кожа	пигментная ксеродерма, меланоз Дюбреа, пигментный невус, голубой невус
Полость носа	аденоматозные полипы, папиллома
Глотка	папилломы, дискератозы
Гортань	папилломы, пахидермия, дискератозы, контактная фиброма
Полость рта	болезнь Боуэна, лейкоплакия веррукозная, папилломатоз
Легкие	хронический рецидивирующий бронхит, локализованный пневмофиброз
Пищевод	хронический эзофагит
Желудок	полип, полипоз, хронический диффузный гастрит, хронический очаговый гастрит, язвенная болезнь желудка
Толстый кишечник	полип, полипоз, ворсинчатый полип, неспецифический язвенный колит, ректит
Мочевой пузырь и уретра	папиллома мочевого пузыря, полипы и папилломы уретры
Яички	криптотрихизм
Половой член	лейкоплакия и лейкокератоз, папилломы
Кости	фиброзная дисплазия, болезнь Педжета, экзостозы, хондрома
Молочная железа	диффузная фиброзно-кистозная мастопатия, фиброма
Женские половые органы	наружные половые органы: лейкоплакия, крауэр, папилломы; шейка матки: эктропион, псевдоэррозия, истинная эрозия, дисплазии, эритроплакия, рецидивирующий полипоз; тело матки: рецидивирующая железистая гиперплазия, полипы эндометрия; яичники: доброкачественные опухоли яичников

Больные с предраковыми состояниями находятся под наблюдением врачей общей лечебной сети (в соответствии с локализацией заболевания - у терапевтов, гастроэнтерологов, гинекологов, ЛОР-специалистов и др.), а лечение предраковых заболеваний является профилактикой рака.

К предраку относят предраковые состояния - факультативный предрак и предраковые условия - облигатный предрак. К раннему раку

относят прединвазивный рак, или *carcinoma in situ*, и ранний инвазивный рак - микрокарциному. Таким образом, при ранней онкологической патологии можно выделить 4 последовательные **фазы морфогенеза рака**: I - предраковые состояния - факультативный предрак; II - предраковые условия - облигатный предрак; III - прединвазивный рак - *carcinoma in situ* и IV - ранний инвазивный рак.

К I фазе предрака - предраковым состояниям, или факультативному предраку - следует отнести различные хронические заболевания, сопровождающиеся дистрофическими и атрофическими изменениями тканей с включением регенераторных механизмов, дисрегенераторные процессы и метаплазию, приводящие к возникновению очагов пролиферации клеток, среди которых может возникнуть очаг опухолевого роста.

II фаза предрака - предраковые условия, или облигатный предрак. К ней относят дисплазию (*dys* - нарушение, *plasis* - образование), которая всегда возникает в недрах дисрегенераторного процесса и сопровождается недостаточной и неполной дифференцировкой стволовых элементов ткани, нарушениями координации между процессами пролиферации и созревания клеток.

Дисплазия

Дисплазию эпителия эксперты ВОЗ определили следующей триадой:

- 1) клеточная атипия;
- 2) нарушенная дифференцировка клеток;
- 3) нарушение архитектоники ткани.

Дисплазия не ограничивается лишь появлением клеток с признаками клеточной атипии, а характеризуется отклонениями от нормальной структуры всего тканевого комплекса.

Чаще всего используется трехстепенная градация дисплазии: слабо выраженная (Д I), умеренно выраженная (Д II) и выраженная (Д III). При этом определяющим критерием степени дисплазии служит выраженность клеточной атипии. По мере нарастания степени дисплазии увеличиваются размеры ядер, отличаются их полиморфизм, гиперхромность, огрубление и комковатость хроматина, увеличение количества и относительных размеров ядрышек, усиление митотической активности. Со временем дисплазия может регрессировать, носить стабильный характер или прогрессировать. Динамика морфологических проявлений дисплазии эпителия в значительной мере зависит от степени ее выраженности и длительности существования. Слабая степень дисплазии практически не имеет отношения к раку; обратное развитие слабой и умеренной дисплазии наблюдается повсеместно. Чем выраженнее дисплазия, тем меньше вероятность ее обратного развития. Возможность перехода дисплазии в *cancer in situ* (которую можно рассматривать как крайнюю степень дисплазии) и, следовательно, в рак возрастает по мере усиления ее выраженности.

Дисплазия, или интраэпителиальная неоплазия, тяжелой степени расценивается как облигатный (угрожающий) предрак - стадия ранней онкологической патологии, которая рано или поздно трансформируется в рак. Поэтому при облигатном предраке необходимы комплекс профилактических мер и даже радикальное лечение, а больные облигатным предраком должны состоять на учете у онколога.

Понятие о раннем раке

Следующей, III, стадией морфогенеза опухоли является стадия неинвазивного внутриэпителиального или неинвазивного рака. При этом опухолевый процесс ограничен лишь эпителиальным пластом при сохраненной целостности базальной мембранны, в пределах которого

клетки имеют все признаки катаплазии, свойственные раку. А опухоль распространяется лишь поверхностно вдоль эпителиального пласта. Такие изменения еще называют внутриэпителиальным раком, или *carcinoma in situ*. Данный термин отражает динамическое равновесие между онкогенными тенденциями и защитными реакциями организма. Как правило, 5-летняя выживаемость пациентов с *carcinoma in situ* составляет 100 %. *Carcinoma in situ* представляет собой бессосудистую фазу развития злокачественной опухоли. В этот период устанавливается равновесие между пролиферацией клеток в опухолевом зчатке и их гибелью. Данная стадия может существовать достаточно долго - 10 лет и более.

Четвертая стадия морфогенеза опухоли - ранний рак (*early carcinoma*), или микрокарцинома. При этом опухоль локализована, метастазы отсутствуют. Микроскопический инвазивный (минимальный) рак - злокачественная эпителиальная опухоль, проросшая за пределы базальной мембранны на глубину до 0,2 см, что в среднем составляет одно поле зрения малого увеличения микроскопа. Это, как правило, бессосудистая опухоль.

При доказанном раннем инвазивном раке применяется стандартный объем хирургического лечения без дополнительной лучевой или химиотерапии. Вопрос об экономных, органосохраняющих операциях решается у каждого пациента индивидуально. Однако суживать объем хирургических операций допустимо лишь в онкологических учреждениях, имеющих специализированные отделения.

Опыт раннего выявления рака большинства локализаций (шейки матки, губы, кожи), соответствующий экспериментальным данным, подтверждает, что злокачественная опухоль возникает преимущественно на фоне предраковых состояний. Сопоставляя структурные проявления

различных стадий канцерогенеза, можно выделить следующие этапы формирования опухоли:

- 1) предопухолевые пролифераты (гиперплазия);
- 2) доброкачественные опухоли;
- 3) дисплазия;
- 4) *carcinoma in situ*;
- 5) инвазивный рак.

Зачастую в этой цепочке может отсутствовать одно из звеньев, чаще - второе.

При росте опухоли и формировании метастазов исключительно важную роль играет образование сосудов - ангиогенез. Образование сосудов является одним из важных факторов, регулирующих процессы пролиферации опухолевых клеток, влияющих на прогрессию и спонтанную регрессию злокачественных новообразований. К позитивным факторам, способствующим ангиогенезу, относят: ангиогенин, трансформирующий ростовой фактор, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли, ИЛ-8. Эти факторы вызывают образование сосудов в опухолевом очаге за счет миграции в него эндотелиальных клеток из прилегающей соединительной ткани и последующего их деления. К негативным регуляторам, подавляющим образование сосудов, относятся: ангиостатин - компонент плазминогена, ингибитор хрящевой ткани, гепариназа, тканевой ингибитор протеиназ и др.

С началом ангиогенеза появляется возможность метастазирования опухоли, что в принципе возможно после того, как количество клеток достигнет 10^6 , а размеры опухоли превысят 1-2 мм. Сразу после васкуляризации опухоли начинается быстрое, экспоненциальное

размножение клеток. Питание васкуляризированной опухоли осуществляется за счет механизмов перфузии, что способствует ее росту и повышает возможность инвазии и метастазирования. Считается, что метастазирование возможно только начиная с этой фазы развития опухоли и уже с момента сосудообразования раковые клетки могут попадать в кровеносное русло. Прекращение по тем или иным причинам образования сосудов в опухоли способно на время остановить ее рост и перевести в «дремлющее» состояние, что может быть использовано для лечения опухолей.

Таким образом, новообразование почти никогда не возникает в здоровом организме, каждому раку присущ «свой» предрак, процесс перехода от нормальных клеток к опухолевым имеет промежуточные этапы, которые можно диагностировать.

Контрольные вопросы:

1. Охарактеризуйте понятие «опухолевый рост».
2. Чем характеризуется автономность опухолевого роста?
3. Учение об онкогенах и антионкогенах.
4. Охарактеризуйте процесс метастазирования.
5. Дайте определение факультативного и облигатного предрака
6. Что является критерием степени дисплазии?
7. Признаки внутриэпителиального и раннего рака.
8. Практическая значимость концепции «предрака».

Глава 5

Общие принципы диагностики злокачественных новообразований

Онкологическая настороженность и ранняя диагностика – краеугольные камни эффективной борьбы с онкологическими заболеваниями. Внимательный подход к первичному больному и скрупулезное выполнение алгоритмов обследования – основное правило современного врача любой специальности.

Существуют 2 основных маршрута онкологического больного до специализированной клиники: по обращаемости (обращение за медицинской помощью после появления симптомов заболевания) и при активном выявлении – *скрининге* (от англ. «screening» - «отбор, сортировка, просеивание») - целенаправленное проведение осмотров населения с целью выявления с целью выявления скрыто протекающей опухоли.

Скрининг может проводиться на постоянной основе в рамках ежегодной диспансеризации или как разовая акция с определенным контингентом обследуемых. Система скрининга может быть организована комплексно, с охватом различных органов и систем организма или по отдельным, наиболее вероятным локализациям новообразований. Широко известная и давно применяемая система осмотров, направленная на обнаружение патологических изменений в легких и средостении, - профилактическая флюорография. Для скрининга туберкулеза профилактическая флюорография оправданна и хорошо себя зарекомендовала, однако для скрининга рака легкого она неэффективна.

Оптимальной системой скрининга является работа с группами повышенного риска на постоянной основе. Существуют как стандартизованные программы такой работы, так и отдельные оригинальные проекты, учитывающие местные территориальные особенности.

Любое деление на группы повышенного риска по онкологическим заболеваниям обязательно учитывает:

- половозрастные характеристики (возрастной интервал с наибольшей заболеваемостью определенными опухолями у женщин или у мужчин);
- особенности жизни и труда (химические и другие виды производства, связанные с вредными выбросами, как место работы или близкого проживания);
- наличие вредных привычек (с учетом интенсивности и стажа злоупотребления табакокурением, алкоголем, токсическими веществами, наркотиками);
- наследственность (проявления онкологических заболеваний в 3-4 поколениях с учетом локализаций);
- результаты опроса, анкетирования или компьютерного тестирования, призванные выявить «сигналы тревоги».

Жалобы и анамнез

Тщательность сбора жалоб и анамнеза зависит от подготовленности врача и его умения общаться с больным. Чтобы не пропустить какие-либо симптомы и выяснить состояние функций всех органов, расспрос больного ведется по определенной схеме. Выясняют изменения общего состояния (похудение, лихорадка, слабость, отеки, головная боль и др.), состояние дыхательной системы, ЖКТ, сердечно-сосудистой и нервной систем.

Особое внимание уделяется «сигналам тревоги» и паранеопластическим синдромам.

При расспросе пациента о развитии самой болезни выясняют время наступления заболевания, характер появившихся симптомов в их хронологическом порядке, дальнейшее прогрессирование, результаты ранее выполненного обследования, эффективность проводимого лечения.

Важно выявить все клинические симптомы, указывающие на неблагополучие в каком-либо органе или в системе органов. Необходимо помнить, что игнорирование даже малозначительных признаков чревато гибелью больного вследствие отсутствия адекватного дообследования.

Применяемый в клинической практике термин «сигналы тревоги» характеризуется появлением у больного тех или иных симптомов, вызывающих у врача онкологическую настороженность.

К таким симптомам могут быть отнесены:

- симптом «неуспешного лечения» (язвенной болезни, гастрита, ларингита, пневмонии, цистита, геморроя);
- симптом «плюс ткань», т.е. рост объемного образования;
- синдром «малых признаков» (повышенная утомляемость, снижение работоспособности, потеря интереса к окружающему, дискомфорт);
- патологические выделения (кровянистые, слизистые и др.);
- стойкое нарушение функции органа;
- паранеопластические синдромы.

При появлении «сигналов тревоги» необходимо проводить углубленное обследование больного с целью исключения диагноза онкологического заболевания.

Объективный осмотр

При объективном осмотре после оценки состояния сознания, положения больного, телосложения и общего строения тела, конституции,

осанки и т.д. следует начать с самого простого - осмотра внешних кожных покровов и слизистой оболочки полости рта. Деформация конечности или другого участка тела может оказаться проявлением опухоли, растущей в мягких тканях. Под видом участков пигментации и разного вида язвочек и эрозий могут скрываться различные новообразования - меланома кожи, рак нижней губы, языка и др. Припухлости в местах расположения поверхностных лимфатических узлов должны натолкнуть врача на мысль об их поражении.

Перкуссия и аускультация могут выявить косвенные признаки опухолей внутренних органов, пальпация помогает прощупать

новообразования самых разных локализаций. В некоторых случаях, например при раке молочной железы, при поражении поверхностных лимфатических узлов, это самый простой и эффективный метод обследования.

Пальцевое исследование прямой кишки часто оказывается эффективным в диагностике рака этого органа и простаты. Вагинальное исследование нередко бывает весьма информативным в распознавании новообразований женской половой сферы и других органов малого таза.

Основные принципы и этапы обследования

Условно в плановом обследовании больных с подозрением на злокачественную опухоль, в том числе выявленных во время скрининга, можно выделить 4 этапа.

Клинический этап - больной с обычными жалобами обращается за медицинской помощью. Как правило, онкологические заболевания не имеют патогномоничных симптомов и физикальное обследование дает лишь приблизительные данные о локализации патологического процесса - кроме «кричащих» случаев, когда явные признаки новообразования в буквальном смысле выходят наружу. Наблюдение за больным без

использования необходимого обследования - это главная врачебная ошибка.

Базово-диагностический этап - применение рентгенотомографических и сонотомографических (УЗ) методов. *Данный этап всегда предшествует эндоскопическому, так как применение этих методов исследования позволяет получить общее, целостное представление о состоянии пораженного органа и выделить зону диагностического интереса (ЗДИ).* В большинстве случаев диагноз может считаться по меньшей мере предположительным. *Последующие этапы рассчитаны на работу с ориентирами в ЗДИ, полученными при рентгенологическом или УЗ-обследовании.* Завершение обследования на этом этапе допустимо при очевидных признаках запущенного рака.

Эндоскопический этап - его основу представляют визуальная диагностика, направленная на изучение внутренних органов с помощью специальных оптических приборов, и инструментальная диагностика, включающая механическое воздействие (дистанционная пальпация и раздувание воздухом) на пораженный опухолью орган изнутри и биопсию из новообразования. При отсутствии визуальных признаков опухоли биопсия производится в ЗДИ по ориентирам, указанным рентгенологами или врачами УЗ-диагностики (УЗД). Только перед ирригоскопией сначала выполняется ректороманоскопия.

Дифференциально-тактический (аналитический) этап - завершение диагностического процесса в специализированном онкологическом учреждении с установлением окончательного диагноза и уточнением стадии заболевания; по мере необходимости для этого применяются обычные или более сложные методы исследования и дополнительные методики с сопоставлением всех полученных данных.

Лабораторные исследования: изменения периферической крови, биохимические и иммунологические тесты. Опухолевые маркеры

Лабораторные методы исследования в онкологии используются достаточно широко, но следует отметить, что на сегодняшний день отсутствуют тесты, позволяющие установить диагноз злокачественного новообразования.

Изменения периферической крови у онкологических больных являются неспецифичными: наблюдаются ускорение СОЭ >30 мм/ч, лейкопения или лейкоцитоз, лимфопения, тромбоцитопения или тромбоцитоз, анемия.

Биохимические методы исследования дают полезную информацию при обследовании онкологических больных. Специфических биохимических изменений в организме больных со злокачественными новообразованиями не выявлено. В плазме крови онкологических больных более низкое содержание железа и относительно высокое - меди. При злокачественных опухолях в сыворотке крови возрастает уровень отдельных липидов, в первую очередь нейтральных жиров, эфиров холестерина, триглицеридов.

При отдельных локализациях опухолей выявляются следующие биохимические сдвиги: при первичном раке печени наблюдается повышение уровня щелочной фосфатазы; при раке поджелудочной железы - липазы и амилазы, щелочной фосфатазы; при механической желтухе - выраженное повышение активности альдолазы и аминотрансфераз; при раке предстательной железы - высокий уровень кислой фосфатазы.

При раке молочной железы, почки, яичника, немелкоклеточном раке легкого и некоторых других локализациях наблюдается гиперкальциемия. Подобное состояние развивается в результате усиления резорбции костной

ткани при остеолитических метастазах, а также из-за остеолиза, причиной которого является выделение опухолью паратгормоноподобного белка.

Иммунологические тесты у онкологических больных выявляют угнетение иммунного ответа, особенно Т-клеточного звена. Уменьшается общее количество Т-лимфоцитов за счет сокращения числа Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Наиболее значительное угнетение клеточного иммунитета наблюдается при поздних стадиях злокачественных новообразований. Угнетение иммунной системы у онкологических больных объясняется наличием опухоли, метастазированием, объемом операции и токсическим влиянием химио- и лучевой терапии.

Значительное снижение как относительного, так и абсолютного количества Т-лимфоцитов на фоне низких значений общего числа лимфоцитарных клеток периферической крови выявляется у онкологических больных еще до проведения специальных методов лечения. После оперативного вмешательства и (или) химиолучевой терапии происходит еще большее угнетение иммунной системы.

На сегодняшний день доступного и единственного теста, позволяющего установить наличие злокачественной опухоли в организме человека, не существует. Имеются лабораторные тесты, которые указывают на факт наличия опухоли в организме и позволяют контролировать динамику лечения. Эти тесты основаны на выявлении опухолевых маркеров и дают возможность провести дифференциальную диагностику между доброкачественной и злокачественной опухолью, установить диагноз злокачественного новообразования, оценить распространенность опухолевого процесса, выявить рецидивы и метастазы опухоли, оценить эффективность методов специального лечения.

Из наиболее часто используемых онкомаркеров отметим: опухолеассоциированные антигены, к которым относятся СА-125 (используется с целью диагностики, дифференциальной диагностики и контроля эффективности лечения рака яичников), СА-19-9 (применяется с целью выявления и контроля эффективности лечения рака поджелудочной железы и толстой кишки), простатоспецифический антиген - ПСА (применяется для диагностики и оценки эффективности лечения рака предстательной железы); к онкофетальным антигенам относятся а-фетопротеин (применяется с целью диагностики и эффективности лечения первичного рака печени и рака яичек), раково-эмбриональный, или карциноэмбриональный (СЕА), антиген (используется для оценки эффективности лечения рака толстой кишки, желудка, молочной железы).

Определенный уровень концентрации онкомаркеров в крови позволяет судить о радикальности проведенного лечения, о возможном рецидиве опухоли, что позволяет применять их в динамическом наблюдении за онкологическими больными в процессе лечения и после его завершения.

Значение профилактических осмотров и ежегодной диспансеризации для раннего распознавания рака. Формирование групп повышенного риска

Злокачественные новообразования представляют собой проблему высокой социальной значимости, так как приводят к утрате трудоспособности и инвалидизации значительной части населения. Предотвращение возникновения злокачественных новообразований заключается в комплексе мер по их первичной и вторичной профилактике. Первичная профилактика направлена на устранение или ослабление воздействия канцерогенных агентов на организм человека и повышение специфической и неспецифической сопротивляемости организма.

Вторичная профилактика включает в себя комплекс мероприятий по оздоровлению групп повышенного риска и раннюю диагностику опухолей.

Периодические профилактические осмотры всего населения при больших финансовых затратах позволяют выявить лишь незначительный процент больных со злокачественными новообразованиями. Из методов скрининга злокачественных новообразований наиболее распространены маммография у женщин старше 40 лет, взятие цитологических мазков с шейки матки, определение ПСА и пальцевое исследование простаты через прямую кишку у мужчин старше 45 лет, анализ кала на скрытую кровь.

Контрольные вопросы:

1. *Дайте определение понятий «скрининг» и «мониторинг».*
2. *Какие факторы учитываются при формировании групп риска?*
3. *Изложите особенности сбора анамнеза и объективного осмотра у онкологических больных.*
4. *Назовите основные этапы обследования больных с подозрением на злокачественное новообразование.*
5. *Дайте определение опухолевых маркеров.*
6. *Как проводится выявление рака в доклиническом периоде*
7. *Каково значение профилактических осмотров и ежегодной диспансеризации населения для раннего выявления рака?*

Глава 6

Общие принципы лечения злокачественных новообразований

Общие принципы и методы лечения

Современные достижения клинической онкологии позволяют излечить не менее $\frac{1}{3}$ больных, страдающих злокачественными новообразованиями. Большинство пациентов (60-70%) подвергаются хирургическому лечению или операции в сочетании с лучевой или химиотерапией. Около 30% больных получают только облучение и до 10% - только лекарственную терапию. Шансы на благоприятный исход у потенциально излечимых больных значительно возрастают при использовании всех возможностей для установления правильного диагноза и проведения адекватного лечения. Самым важным условием излечения преобладающего большинства злокачественных опухолей является ранняя стадия процесса.

Оптимальными являются лечение и наблюдение онкологических пациентов в специализированных клиниках, оснащенных современным медицинским оборудованием, с высококвалифицированным медицинским персоналом.

Планирование лечения конкретного больного должно осуществляться группой специалистов-онкологов (патоморфолог, хирург, лучевой терапевт и химиотерапевт). При обсуждении лечебной тактики необходимо учитывать все индивидуальные биологические критерии заболевания, к которым относятся как особенности опухолевого процесса (гистологический тип, стадия), так и общее состояние больного, наличие сопутствующей патологии, состояние иммунитета и т.п. Коллективный

подход к лечению больного представляется наиболее оптимальным, поскольку обеспечивает преемственность и максимально полный объем лечебной помощи. Возможные варианты лечения включают применение одного из методов воздействия на опухоль (хирургического, лучевого или лекарственного) или, значительно чаще, различных их комбинаций. Последовательность применения лучевого, лекарственного и хирургического методов лечения варьирует в зависимости от морфологической характеристики опухоли, распространенности злокачественного процесса, чувствительности опухоли к цитостатикам, задач лечения, наличия у больного сопутствующей патологии и др.

В клинической онкологии используют следующие варианты лечения:

- *комбинированное лечение* - применение у одного больного двух однонаправленных методов лечения (например, локальное воздействие на опухоль путем выполнения радикальной операции с последующим курсом лучевой терапии);
- *комплексное лечение* - применение локального и системного методов воздействия на опухоль (например, хирургического и лекарственного лечения).

Отдельно выделяют *сочетанный* вариант лечения, подразумевающий одновременное применение принципиально однородных методов с различным механизмом действия (например, сочетание дистанционного и внутритканевого облучения).

Лечение онкологических больных может быть радикальным, паллиативным и симптоматическим. Радикальным называется такой вид лечения, после проведения которого в организме больного не выявляются клинические, рентгенологические, эндоскопические и морфологические признаки опухолевого процесса. После выполнения

паллиативного лечения в организме больного сохраняются проявления опухолевого заболевания. При проведении симптоматического лечения все мероприятия направлены только на устранение тягостных или угрожающих жизни симптомов и осложнений заболевания.

Хирургическое лечение

Хирургические вмешательства подразделяются на диагностические и лечебные.

Диагностические операции (тонкоигольная и трепанобиопсия, ножевая биопсия, видеоассистированные операции) выполняются для верификации диагноза и определения степени распространения опухолевого процесса. Выделяют биопсии лимфатических узлов, опухоли (молочной железы, конечностей, ЖКТ, дыхательных путей).

Лечебные операции подразделяются на радикальные, условнорадикальные или циторедуктивные и паллиативные.

В онкологической практике приняты понятия, характеризующие общие показатели хирургической активности.

1. *Операбельность.* Понятие операбельности включает так называемые общие критерии, определяющие состояние больного, его возраст, сопутствующие заболевания, функциональные резервы жизненно важных органов, принципиально позволяющие выполнить операцию, а также критерии, характеризующие опухоль и опухолевый процесс в целом. К ним относятся локализация опухоли, анатомо-функциональные нарушения в пораженном органе, степень распространения опухоли, наличие отдаленных метастазов, тип роста опухоли и ее гистологическое строение. Состояние, исключающее возможность проведения хирургического лечения, принято называть иноперабельностью. Решение вопроса о возможности выполнения радикального оперативного вмешательства должно приниматься только после тщательного

обследования больного, желательно в условиях стационара. По обобщенным данным, неоперабельными ошибочно признаются до 15-20 % онкологических больных. Необоснованный же отказ от операции значительно уменьшает шансы пациента на излечение.

2. Резектабельность. В отличие от операбельности под резектабельностью понимается техническая возможность удаления опухоли с учетом степени ее распространения, т.е. глубины поражения органа, наличия регионарных и отдаленных метастазов. Резектабельность опухоли определяется клинически, с помощью дополнительных методов обследования и интраоперационно.

Радикальные операции предусматривают радикализм по отношению к первичной опухоли и ее регионарным метастазам. После выполнения радикальной операции в организме не остается опухолевых очагов, определяемых клиническими, рентгенологическими, эндоскопическими или морфологическими методами.

Выделяют:

1) *стандартные радикальные операции*, при которых удаляют основную опухоль и близлежащие зоны ее метастазирования в лимфатическую систему;

2) *расширенные операции*, при которых увеличивается объем удаления зон регионарного метастазирования за счет смежных анатомических областей;

3) *комбинированные* или *мультиорганные операции*; в результате таких вмешательств удаляют часть органа или полностью другой орган, в которые произошла инвазия первичной опухоли.

В последние годы увеличивается доля комбинированных и расширенных операций в лечении местно-распространенных и метастатических опухолей органов грудной клетки, пищеварительного

тракта, мочеполовой системы и опорно-двигательного аппарата. Это обусловлено разработкой и внедрением принципиально новых хирургических приемов.

Радикальное удаление первичной опухоли должно удовлетворять принципам аблэстики, антиблэстики, зональности, футлярности.

Аблэстика является основным принципом радикального хирургического лечения злокачественных новообразований, заключающимся в резекции пораженного органа в пределах здоровых тканей. К основным приемам аблэстики относятся в первую очередь исключение грубых манипуляций с пораженными органами и тканями, острые препаратовка скальпелем или электроножом, предварительное лигирование венозных сосудов, смена инструментов и перчаток после удаления опухоли перед реконструктивным этапом, тщательный гемостаз, хорошее дренирование раны в послеоперационном периоде и т.п. При адекватном выполнении этих мероприятий значительно уменьшается риск попадания опухолевых клеток в рану, их имплантация в здоровые ткани и распространение по кровеносному руслу. Однако рассеивание некоторого количества злокачественных клеток в ране может происходить, несмотря на соблюдение правил аблэстики, поэтому обеспечение радикализма оперативного вмешательства должно включать комплекс антиблэстических мер.

Антиблэстика представляет собой ряд мероприятий, направленных на уничтожение и удаление оставшихся в операционном поле опухолевых клеток. К ним относятся: обильное орошение и промывание раны раствором фурацилина, 3 % раствором перекиси водорода, пред-, интра- и послеоперационное облучение операционного поля.

Принцип зональности базируется на знании особенностей местного распространения опухоли и ее метастазирования в регионарные лимфатические узлы.

Операции при злокачественных опухолях различных локализаций предусматривают удаление пораженного органа и клетчатки с лимфатическими узлами в зонах регионарного метастазирования.

Принцип футлярности предполагает удаление опухоли в едином блоке со всеми анатомическими структурами фасциального футляра, в котором она находится. Соблюдение этого принципа особенно важно при удалении сарком мягких тканей, распространяющихся преимущественно вдоль фасций, которые выполняют функцию естественных барьеров для опухоли.

Паллиативные операции не удовлетворяют всем требованиям радикального удаления опухоли, после их выполнения в организме больного остаются непрекращающиеся очаги опухоли. Основной целью паллиативных операций является предотвращение тяжелых осложнений опухолевого процесса (перфорации полого органа, стеноза его просвета, кровотечения из опухоли или магистральных сосудов) и улучшение качества жизни больного. В ряде случаев данный метод хирургического лечения сопровождается увеличением продолжительности жизни. Паллиативные операции могут быть циторедуктивными и симптоматическими.

Циторедуктивные операции обеспечивают относительно полную или частичную циторедукцию, что позволяет в дальнейшем проводить лучевое или лекарственное лечение.

Симптоматические операции представляют собой хирургические вмешательства, при которых не предпринимаются попытки воздействовать на опухолевый процесс. Эти операции выполняют с целью устранения того

или иного ведущего патологического симптома, зачастую представляющего непосредственную угрозу жизни больного (непроходимость ЖКТ, воздуховодных путей и др.).

Органосохраняющие операции

Радикальное хирургическое лечение злокачественных новообразований на ранних стадиях позволяет в большинстве случаев добиться прекрасных результатов. Кроме того, небольшой объем опухоли дает возможность применять менее агрессивный, чем стандартный хирургический подход, без ущерба для выживаемости. В связи с этим на фоне повышения интереса к вопросам сохранения и поддержания удовлетворительного качества жизни онкологических больных постепенно увеличивается доля органосохраняющих операций в хирургии опухолей молочной железы, мягких тканей и опорно-двигательного аппарата, опухолей почки и др.

Залогом достижения удовлетворительных результатов является рациональное определение показаний, сроков и объема операции, основанное на правильной верификации диагноза и адекватном стадировании опухолевого процесса, а также соблюдении основных принципов онкохирургии, к которым относятся:

1) онкологическая адекватность: мобилизация «острым путем» по принципу «от сосуда к пораженному органу», правильная последовательность мобилизации с целью профилактики интраоперационной диссеминации опухолевых клеток, профилактический принцип моноблочной лимфодиссекции;

2) максимальная безопасность: правильный выбор оперативного доступа и объема хирургического вмешательства, рациональные приемы мобилизации и обработки смежных органов, формирование надежных анастомозов;

3) высокая функциональность: выбор рационального метода пластики, формирование технически простых антирефлюксных анастомозов.

Лучевая терапия

Лучевая терапия представляет собой прикладную медицинскую дисциплину, в основе которой лежит использование различных видов ионизирующего излучения. Лучевую терапию применяют как самостоятельный метод или в составе комбинированного и комплексного лечения (в сочетании с хирургическим или лекарственным). За последние десятилетия она претерпела существенные изменения, позволившие значительно расширить показания и улучшить результаты ее применения.

Способы облучения

В настоящее время облучение проводится двумя основными способами.

1. Дистанционное облучение, при котором источники излучения находятся на расстоянии 80-100 см от больного. К дистанционному облучению относятся рентгенотерапия, гамма-терапия, протонная и нейтронная терапия, а также облучение быстрыми электронами.

2. Контактное облучение (брехитерапия), при котором источники излучения находятся в непосредственной близости от больного (на расстоянии, не превышающем 30 см) или контактируют с опухолью. При контактном облучении относительно высокая доза может быть доставлена к ограниченному объему пораженной ткани. Поскольку энергия излучения обратно пропорциональна расстоянию от источника до мишени, то неизмененные (нормальные) ткани, окружающие опухоль, облучаются в меньшей степени. Процедуры брахитерапии, как правило, выполняют с использованием местной или общей анестезии. С помощью

автоматизированных аппаратов источники излучения дистанционным методом доставляются в эндостаты, предварительно расположенные внутри организма больного. Ручное введение источников, сопровождающееся высокой лучевой нагрузкой на медицинский персонал, в настоящее время практически не применяется. Оптимальные дозы облучения составляют в среднем 50-60 сГр/ч, длительность лечения - 1-3 дня. К основным видам контактного облучения относятся:

а) внутриполостное, при котором источники излучения вводят в естественные (полость рта, мочевого пузыря, матки или влагалища, прямой кишки, пищевода) или искусственные (послеоперационная рана) полости;

б) внутритканевое (или интерстициальное), при котором закрытые или открытые источники излучения помещаются через специальный катетер в опухоль. Наиболее часто интерстициальная брахитерапия с радиоактивным ^{137}Cs применяется в лечении злокачественных новообразований головы и шеи, а также сарком мягких тканей;

в) аппликационное, при котором источники излучения (β -аппликаторы, содержащие ^{90}Sr и ^{90}Y , γ -аппликаторы, содержащие ^{60}Co) помещают на поверхность тела больного;

г) внутреннее (или системное), при котором открытые радионуклиды (например, ^{131}I , ^{198}Au) вводят внутривенно или перорально.

Совместное применение дистанционного и контактного методов облучения называется сочетанной лучевой терапией.

Радиомодификация

Для повышения эффективности лучевой терапии применяют различные способы модификации радиочувствительности тканей с помощью радиомодифицирующих агентов. Последние представляют собой физические и химические факторы, способные изменять (ослаблять

или усиливать) радиочувствительность клеток и тканей. Радиомодификация, т.е. управление лучевыми реакциями, применяется также с целью противолучевой защиты нормальных тканей.

К основным способам радиомодификации относятся оксигенотерапия, оксигенобаротерапия (облучение в условиях гипербарической оксигенации), гипоксирадиотерапия (перевод больного на время проведения сеанса лучевой терапии на дыхание гипоксической газовой смесью), гипертермия опухоли, применение цитостатиков (5-ФУ, цисплатин). Цитостатики (так называемые радиосенсибилизаторы) реализуют синхронизирующий эффект, задерживая деление опухолевых клеток в определенных фазах цикла. В результате большее число клеток опухоли находится в наиболее радиочувствительных фазах митоза и премитоза, что значительно повышает эффективность лучевой терапии.

Клиническое применение лучевой терапии

В современной онкологической практике лучевую терапию применяют в качестве самостоятельного метода при радиочувствительных опухолях и значительно чаще как компонент комбинированного и комплексного лечения (в сочетании с хирургическим и лекарственным). При этом облучение, являясь регионарным методом лечения, способствует прежде всего улучшению результатов локального противоопухолевого воздействия.

Лучевые реакции и осложнения

Частота и тяжесть лучевых повреждений в первую очередь зависят от суммарной поглощенной дозы излучения. В результате повреждающего действия ионизирующего излучения в облученных тканях развиваются дегенеративные и деструктивные (вплоть до острого некроза) процессы, нарушается микроциркуляция. Замедление процессов репарации и гипоксия приводят к воспалению, замещению клеток органов и тканей

соединительной тканью (склерозирование). Особенностями лучевого повреждения являются прогрессирование морфологических изменений, переход в хроническую форму, в тяжелых случаях - малигнизация. Профилактикой служат правильное планирование лучевой терапии, применение современных методик, выбор адекватных режимов фракционирования и суммарных очаговых доз.

Лучевые повреждения условно разделяют по времени возникновения на:

а) ранние, обусловленные гибелью быстро делящихся клеток организма больного; развиваются в процессе облучения или в течение 3 мес после него. Основными механизмами их развития являются сублетальное повреждение генетического аппарата клеток и функциональные нарушения;

б) поздние, вызванные лучевым поражением медленно пролиферирующих клеток: развиваются спустя месяцы и годы после завершения лучевой терапии и имеют необратимый характер, поскольку в основе их развития лежат морфологические повреждения кровеносных и лимфатических сосудов.

Выделяются 4 степени выраженности лучевых повреждений - от легкой до очень тяжелой.

Лучевые повреждения со стороны разных органов и систем:

- кожи и слизистых оболочек - гиперемия, эритема, шелушение, эпидермит, изъязвление, алопеция, атрофический дерматит;
- органов дыхания - охриплость голоса, кашель, боли в горле, одышка, пневмонит, пневмофиброз, дыхательная недостаточность;
- пищеварительной системы - анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, печеночная недостаточность, атония кишечника, кишечная непроходимость, язвенный ректит, стеноз, сици;

- мочеполовой системы - дизурия, гематурия, эрозивно-язвенный цистит, кольпит, сморщеный мочевой пузырь, свищи, почечная недостаточность;
- сердечно-сосудистой системы - изменения на ЭКГ, аритмии, стенокардия, перикардит, сердечная недостаточность;
- нервной системы - головная боль, парестезии, парез, паралич, кома;
- системы кроветворения - тромбоцитопения, нейтропения, анемия.

Химиотерапия злокачественных новообразований

Принципы лекарственного лечения

Эффективное применение противоопухолевых цитостатиков основывается на понимании принципов кинетики опухолевого роста, основных фармакологических механизмов действия лекарственных средств, фармакокинетики и фармакодинамики, механизмов лекарственной резистентности. Последние научные достижения в области молекулярной онкологии позволяют идентифицировать большое количество потенциальных мишеней для новых противоопухолевых агентов.

Биологическое поведение опухолей и их ответ на лекарственную терапию определяются индивидуальным потенциалом клеток к пролиферации. Опухолевые клетки можно разделить на 3 основные популяции:

- 1) клетки, завершившие деление и дифференцировку;
- 2) клетки, продолжающие деление;

3) неделяющиеся клетки, находящиеся в состоянии покоя, но способные вступить в клеточный цикл. Клеточный цикл состоит из четырех последовательных фаз, в течение которых клетка готовится к

митозу и проходит его. Прохождение клетки через фазы клеточного цикла регулируется специфическими сигнальными белками. Ряд противоопухолевых агентов обеспечивают реализацию цитотоксического эффекта в строго специфических фазах клеточного цикла. Лекарственное противоопухолевое лечение включает химиотерапию (использование цитостатиков), гормонотерапию и биотерапию. Классификация противоопухолевых цитостатиков в зависимости от механизма действия:

- 1) алкилирующие агенты;
- 2) антиметаболиты;
- 3) противоопухолевые антибиотики;
- 4) антимитогенные препараты;
- 5) ингибиторы ДНК-токоизомераз I и II.

Основы гормонотерапии злокачественных опухолей

Эндокринотерапия, или гормонотерапия, - это метод лечения злокачественных опухолей посредством удаления источника гормонов, подавления их синтеза или блокирования действия гормонов на органы-мишени. Выделяют следующие виды гормонального воздействия:

- *хирургическое*, направленное на удаление источника гормонов путем оперативного вмешательства (овариэктомия, орхиэктомия, адреналэктомия, гипофизэктомия);
- *лучевое*, т.е. удаление источника гормонов путем лучевого воздействия (например, лучевая овариэктомия у больных раком молочной железы);
- *лекарственное*, связанное с использованием гормональных препаратов и антигормонов.

Группы гормональных препаратов и антигормоны

В клинической практике применяют стероидные гормоны - эстрогены, антиэстрогены, прогестины, андрогены, антиандрогены,

ингибиторы ароматазы, кортикостероиды, агонисты LH-RH, а также тиреоидные гормоны и аналоги соматостатина. Механизм действия этих препаратов сложен и связан с их способностью изменять гормональные соотношения в организме и оказывать непосредственное влияние на опухолевые клетки. В основе чувствительности опухолевых клеток к препаратам этой группы лежит наличие у них специфических рецепторов к гормонам. Действие антагонистов гормонов определяется их конкуренцией с соответствующими гормонами на уровне клеточных рецепторов. К наиболее гормоночувствительным опухолям относятся рак молочной железы, предстательной железы, эндометрия. Гормонотерапия характеризуется удовлетворительной переносимостью; к наиболее частым осложнениям относятся остеопороз, гиперплазия эндометрия, надпочечниковая недостаточность, гиперкальциемия.

Основная задача гормональной терапии - это подавление продукции гипофизарных и тканевых гормонов, стимулирующих пролиферацию опухолевых клеток, и блокада передачи патологических сигналов. Реализуя свой противоопухолевый потенциал, гормональные препараты связываются с белками-рецепторами, проникают в ядра клеток-мишеней и нарушают синтез нуклеиновых кислот. Эффект гормонотерапии определяется также возможностью стимуляции или торможения аутокринных и паракринных факторов роста, воздействия на гипоталамус и гипофиз, продуцируемые ими гормоны.

Антиэстрогены блокируют рецепторы эстрогенов, которые контролируют участок гена, ответственного за пролиферацию. Выделяют селективные модуляторы (тамоксифен, торемифен) и селективные супрессоры (фульвестрант) рецепторов эстрогенов. Эти препараты широко используют в адъювантном и паллиативном лечении больных раком молочной железы с положительным рецепторным статусом.

Ингибиторы ароматазы инактивируют фермент (ароматазу), ответственный за превращение андрогенов, образующихся в надпочечниках и периферических тканях, в эстрогены. В результате содержание эстрогенов у больных раком молочной железы, находящихся в менопаузе, значительно снижается. Различают нестериоидные препараты (анастрозол, летрозол), обратимо ингибирующие ароматазу, и стероидные (экземестан), вызывающие необратимое подавление активности фермента. Ингибиторы ароматазы широко применяются у больных рецепторположительным раком молочной железы в качестве адъювантной терапии или при метастатической форме заболевания.

Кортикоステроиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) оказывают прямое лигическое воздействие на патологические лимфоидные клетки (при остром и хроническом лейкозе, лимфомах, миеломной болезни). Помимо этого кортикостероиды включают в режимы полихимиотерапии, назначают в качестве симптоматических средств при метастатическом поражении печени, компрессии спинного мозга, отеке головного мозга, для профилактики тошноты и рвоты, обусловленной цитостатиками.

Андрогены (метилтестостерон, флуоксиместерон) оказывают противоопухолевое действие, влияя на функцию гипофиза или непосредственно подавляя пролиферацию опухолевых клеток. Применяются в терапии метастатического рака молочной железы, как правило, когда исчерпаны возможности других видов гормонотерапии.

Антиандрогены (бикалутамид, флутамид, нилутамид) конкурируют с андрогенами за связывание с рецепторами в тканях-мишениях. С успехом применяются в лечении больных раком предстательной железы.

Агонисты LH-RH подавляют продукцию лuteинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов гипофиза, опосредованно

ингибируя синтез тестостерона у мужчин и эстрогенов у женщин. Используются в лечении рака предстательной и молочной желез.

Прогестины оказывают противоопухолевое действие на уровне рецепторов опухолевой клетки, содействуя ее дифференцировке. Применяются при раке эндометрия и молочной железы.

Основы биотерапии злокачественных опухолей

Модификаторы биологических реакций - это лекарственные препараты, обладающие способностью изменять биологическую реакцию организма на опухоль. Примерами являются повышение иммунной защиты, усиление противоопухолевого иммунитета, стимуляция дифференцировки опухолевых клеток, уменьшение повреждающего действия цитостатиков на нормальные клетки, торможение процессов метастазирования и ангиогенеза.

Иммуномодуляторы - в первую очередь цитокины (интерфероны, интерлейкины), ряд синтетических препаратов (левамизол, полиоксидоний и др.), препараты тимуса (тимоген, тактивин и др.), иммуноглобулины, экстракты растений, препараты микробного происхождения (рибомунил, имудон). Действие иммуномодуляторов заключается в коррекции того или иного звена иммунной системы. Перед назначением препаратов этой группы необходимо оценить состояние иммунитета конкретного больного, определить дефектные звенья (это, в частности, пониженная цитотоксическая активность натуральных киллеров или фагоцитирующая способность нейтрофилов).

Цитокины представляют собой биологически активные вещества белковой природы, регулирующие широкий спектр процессов, протекающих в организме. Основными функциями цитокинов являются регуляция гемопоэза, иммунного ответа, участие в ангиогенезе, апоптозе, хемотаксисе и т.п.

Семейство интерферонов (ИФН) представляет группу секреторных гликопротеидов, обладающих рядом биологических свойств. В клинической онкологии наибольшее значение имеют следующие эффекты интерферонов: подавление пролиферации опухолевых клеток, регуляция процессов клеточной дифференцировки, стимуляция апоптоза, повышение активности эффекторов естественного и специфического иммунитета, потенцирование противоопухолевого действия цитостатиков. ИФН- α обладает отчетливой противоопухолевой активностью в отношении рака почки, меланомы кожи (в комбинации с цитостатиками), волосатоклеточном лейкозе.

Наиболее востребованным препаратом из семейства интерлейкинов (ИЛ) является ИЛ-2, производимый активированными Т-лимфоцитами. ИЛ-2 стимулирует иммунный ответ за счет дальнейшей активации Т-клеточных популяций, способствует синтезу ряда цитокинов и антител В-лимфоцитами. Препарат применяется в лечении больных диссеминированным раком почки и меланомой кожи.

Достижением последних лет является применение в иммунотерапии злокачественных новообразований препаратов на основе *моноклональных антител*. Мишениями для них являются некоторые из поверхностных антигенов опухолевых клеток. Современные препараты этой группы представляют собой гуманизированные и химерные антитела, содержащие мышиный и человеческий иммуноглобулины. Как правило, моноклональные антитела применяются в комбинации с цитостатиками. К моноклональным антителам, обладающим доказанной клинической эффективностью, относятся:

- ритуксимаб (мабтера - химерные антитела к антигену CD20, представленному на поверхности В-лимфоцитов). Антитела связываются с этими поверхностными антигенами, индуцируя антителозависимую

цитотоксичность и апоптоз. Ритуксимаб успешно применяется в лекарственном лечении больных В-клеточной лимфомой;

- трастузумаб (герцептин - гуманизированные антитела к белку HER-2/neu, являющемуся эпидермальным фактором роста человека). Гиперэкспрессия этого онкогена характерна для рака молочной железы, желудка, некоторых других опухолей и коррелирует с плохим прогнозом заболевания;

- бевацизумаб (авастин - гуманизированные антитела к сосудисто-эндотелиальному фактору роста) применяется в терапии больных раком толстой кишки, легкого, почки, молочной железы;

- цетуксимаб (эрбитукс - химерные антитела к рецептору эпидермального фактора роста) эффективен в терапии рака толстой кишки, головы и шеи.

Показания к назначению противоопухолевой лекарственной терапии

1. Для излечения от таких злокачественных опухолей, как:

- лимфомы, нефробластома, саркома Юинга, ретинобластома, рабдомиосаркома у детей, лимфогрануломатоз и некоторые лимфомы высокой степени злокачественности у взрослых (вероятность излечения достигает 50 % и более);

- герминогенные опухоли яичка - семиномы, несеминомы (вероятность излечения - 75 % и более);

- хориокарцинома у женщин (вероятность излечения -90 % и более);

- острые лейкозы у взрослых, рак яичников (вероятность излечения - 15-20 %).

2. Существенное продление жизни (при небольшой вероятности излечения) - у больных раком молочной железы, мелкоклеточным раком

легкого, некоторыми лимфомами низкой степени злокачественности, остеогенной саркомой.

3. Уменьшение выраженности симптомов при диссеминированных формах злокачественных опухолей.

4. Лечение бессимптомных опухолей:

- при выявлении агрессивных опухолей, чувствительных к лекарственному лечению;

- при доказанном снижении риска рецидива и увеличении безрецидивной и общей выживаемости (адъювантная химиотерапия при III стадии рака толстой кишки, I и II стадиях рака молочной железы, остеогенной саркоме).

5. Уменьшение объема планируемого хирургического вмешательства (неоадъювантная химиотерапия или химиолучевая терапия при раке анального канала, молочной железы, пищевода, органов головы и шеи).

Виды лекарственной терапии

1. Первичная химиотерапия назначается по поводу местно-распространенного неоперабельного и метастатического процесса. Выделяют излечивающую и паллиативную химиотерапию. *Паллиативную химиотерапию* назначают больным со злокачественными новообразованиями при выявлении отдаленных метастазов с целью не излечения, а продления жизни и улучшения ее качества. Важными характеристиками паллиативного лекарственного лечения являются умеренная токсичность и удобство его проведения.

2. Адъювантная химиотерапия представляет собой дополнительный метод лечения, назначаемый после выполнения радикальной или циторедуктивной операции или лучевой терапии, т.е. при отсутствии остаточной опухоли и отдаленных метастазов. Основанием для нее являются высокий риск рецидива после выполнения радикальной

операции; невозможность прогнозировать, в каких случаях для излечения больного будет достаточно только оперативного лечения; а также неспособность химиотерапии излечить заболевание при возникновении метастазов. Целью адъювантной химиотерапии являются уменьшение риска появления отдаленных метастазов, увеличение безрецидивной и общей выживаемости больных. Назначение адъювантной химиотерапии показано пациентам, страдающим раком молочной железы, яичника, толстой кишки, остеогенной саркомой, саркомой Юинга. Как правило, применяются комбинации цитостатиков, обладающих высокой эффективностью при лечении диссеминированных форм этих новообразований.

3. Неоадъювантная химиотерапия проводится перед выполнением планового оперативного вмешательства или лучевой терапии с целью уменьшения объемов первичной опухоли и ее регионарных метастазов. Регресс опухолевых очагов позволяет увеличить резектабельность, сократить объем радикальной операции до органосохраняющей и т.п. Последующее патолого-анатомическое исследование предоставляет информацию о степени цитостатического повреждения клеток опухоли (лекарственный патоморфоз). Регистрация выраженного патоморфоза служит основанием для использования эффективных цитостатиков и в адъювантном режиме.

Противопоказания к назначению химиотерапии

1. Невозможность оценить эффект лечения, выявить и устраниить его осложнения.
2. Тяжелое состояние больного, при котором даже при уменьшении размеров опухоли и метастазов не ожидается увеличения продолжительности жизни пациента.

3. Малая ожидаемая продолжительность жизни больного, недостаточная для реализации лечебного эффекта химиотерапии.

4. Медленно растущие бессимптомные опухоли, не поддающиеся излечению.

Критерии оценки противоопухолевого эффекта

Принципы объективной оценки эффективности противоопухолевой терапии были разработаны в конце 1970-х годов и изданы в качестве рекомендаций ВОЗ. Представим их основные положения:

- общий объем опухоли характеризуется посредством оценки измеримых и неизмеримых опухолевых очагов. К измеримым относят очаги, площадь которых можно измерить переумножением двух перпендикулярных диаметров, один из которых - наибольший; к неизмеримым - очаги, которые не могут быть измерены при помощи линейки или циркуля, их динамика оценивается при осмотре, УЗили рентгенологическом исследовании (в частности, лимфангит в легочной ткани, метастазы в коже, костях);

- опухолевые очаги должны оцениваться до начала лечения и в процессе лечения с регулярными интервалами, с использованием одного и того же метода измерения и оценки;

- лечебный эффект оценивается в соответствии со следующими критериями: полный регресс, частичный регресс, стабилизация, прогрессирование.

Полный регресс регистрируется при исчезновении всех клинических проявлений опухолевого процесса; частичный регресс - уменьшение опухолевых очагов более чем на 50 % от их первоначальной площади; стабилизация - регресс очагов менее чем на 50 % или увеличение менее чем на 25 %; прогрессирование - увеличение размеров опухолевых очагов более чем на 25 % или появление новых очагов.

Объективный ответ регистрируется при достижении полного или частичного регресса. Дополнительно выделяют лечебный эффект, включающий, помимо частичного и полного регресса, стабилизацию опухолевого процесса.

Наряду с выраженностью лечебного эффекта оценивается его продолжительность. Выделяют время до прогрессирования или продолжительность объективного ответа (период с момента начала лекарственной терапии до появления признаков прогрессирования заболевания), а также продолжительность полного регресса (период с момента установления полного регресса до появления признаков прогрессирования заболевания).

С 2000 г. для оценки эффекта лечения больных солидными опухолями введены критерии RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), характеризующиеся следующим:

- все измерения целевых опухолевых очагов осуществляются посредством определения одного, наибольшего диаметра;
- сумма наибольших диаметров всех целевых очагов регистрируется на исходном уровне; их изменения в процессе лечения будут оцениваться как полный и частичный регресс и стабилизация.

Не менее важным, чем объективный ответ, критерием оценки эффективности лекарственной терапии является качество жизни больного. Это понятие включает функциональное состояние больного, симптомы, связанные с заболеванием или его лечением, половую функцию, удовлетворенность медицинской помощью и т.п. Для оценки качества жизни используют специальные анкеты, на вопросы которой пациент отвечает самостоятельно.

Токсические реакции противоопухолевой терапии

К токсическим реакциям относятся любые изменения в самочувствии или состоянии больного, а также клинически значимые отклонения лабораторных показателей. Выделяют 4 степени тяжести побочных эффектов химиотерапии:

- 1 (слабая) степень - легкое осложнение, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее повседневной деятельности больного;
- 2 (умеренная) степень - осложнение, вызывающее умеренный дискомфорт и нарушающее повседневную деятельность пациента;
- 3 (выраженная) степень - тяжелый побочный эффект, препятствующий обычной повседневной деятельности больного;
- 4 (представляющая угрозу для жизни больного) степень - осложнение, подвергающее пациента непосредственному риску смерти.

Побочные реакции со стороны различных органов и систем

Таблица 3.

Органы и системы	Побочные реакции
система кроветворения	угнетение костномозгового кроветворения (анемия, нейтропения, тромбоцитопения)
пищеварительная система	анорексия, изменение вкуса, тошнота, рвота, диарея, стоматит, эзофагит, кишечная непроходимость, повышение активности трансамина в печени, желтуха
дыхательная система	кашель, одышка, отек легких, пульмонит, пневмофиброз, плеврит, кровохарканье, изменение голоса
сердечно-сосудистая система	аритмия, гипотония, гипертензия, ишемия миокарда, снижение сократительной способности миокарда, перикардит
мочеполовая система	дизурия, цистит, гематурия, повышение уровня креатинина, протеинурия, нарушение менструального цикла
нервная система	головная боль, головокружение, нарушения слуха и зрения, бессонница, депрессия, парестезии, потеря глубоких рефлексов
кожа и ее придатки	алопеция, пигментация и сухость кожи, сыпь, кожный зуд, экстравазация

метаболические нарушения -	препарата, изменение ногтевых пластинок гипергликемия, гипогликемия, гиперкальциемия, гиперкалиемия и др.
----------------------------	---

Контрольные вопросы:

1. Классификация методов лечения в онкологии.
2. Раскройте значение радикализма хирургического лечения в онкологии, укажите принципы аблостики, антиаблостики, футлярности, зональности.
3. Назовите основные задачи и принципы лучевой терапии злокачественных новообразований.
4. Назовите основные принципы лекарственной терапии рака.
5. Расскажите об основных видах химиотерапии.
6. Как подразделяются осложнения противоопухолевой терапии?

Глава 7

Статистика в онкологии. Организация онкологической службы. Оказание онкологической помощи в Ульяновской области.

Статистика в онкологии

Основными статистическими показателями, свидетельствующими о распространенности злокачественных новообразований, являются показатели заболеваемости и смертности. Впервые в мире учет этих данных был организован в СССР в 1948 г. Изучение и анализ количественных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями различных групп населения и смертности от них

позволяют органам управления системы здравоохранения разрабатывать и совершенствовать программы противораковой борьбы.

Ежегодно на основании основных источников информации из числа первичных документов «Извещений о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования» (форма №090/у) и «Контрольных карт диспансерного наблюдения больных злокачественными новообразованиями» (форма №030-6/у) составляется «Отчет о больных со злокачественными новообразованиями» по форме №35, на основании которого выявляются контингенты больных со злокачественными новообразованиями, состоящих на учете, сведения об умерших от злокачественных новообразований, сведения о лечении больных злокачественными новообразованиями, подлежащих специальному лечению, и «Отчет о заболеваниях злокачественными новообразованиями» по форме №7, на основании которого определяется структура заболеваемости, рассчитываются показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями, выявляются особенности распространности онкологических заболеваний.

На основании полученных данных рассчитывают:

1. Показатели *заболеваемости* злокачественными новообразованиями:

- интенсивный - впервые выявленные больные со злокачественными опухолями (в абсолютных цифрах)/средняя годовая численность населения территории (рассчитывается на 1000, 10 тыс., 100 тыс. населения);
- стандартизованный - рассчитывается для выравнивания влияния различной возрастной структуры на заболеваемость.

Показатель заболеваемости характеризует частоту возникновения новых случаев болезни в течение определенного времени. Кумулятивный

показатель заболеваемости характеризует категорию лиц, заболевших данным заболеванием за определенный промежуток времени, численность всей группы в начале периода.

2. Показатели *смертности* от злокачественных новообразований:

- интенсивный - умершие больные злокачественными опухолями (в абсолютных цифрах)/средняя годовая численность населения территории (рассчитывается на 1000, 10 тыс., 100 тыс. населения);
- стандартизованный - рассчитывается для выравнивания влияния различной возрастной структуры на смертность.

Особенности *распространенности* онкологических заболеваний выявляются путем сравнительного изучения влияния соответствующих показателей, их частоты, структуры на заболеваемость (смертность). Распространенность онкологических заболеваний как показатель позволяет оценить, какая доля населения в определенный период времени имеет данную патологию.

В Российской Федерации отмечается тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них.

В нашей стране впервые в жизни выявляется за год более 520 000 случаев злокачественных новообразований. Прирост данного показателя за год составляет чуть более 1%. «Грубый» показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 000 населения России составляет 368,1. Стандартизованный показатель (мировой стандарт возрастного распределения) составляет 233,3. На учете в онкологических учреждениях состоит более 2,9 млн. больных, т.е. 2,0% населения страны. Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент диагностики. В 2011

г. 23,9% злокачественных новообразований были диагностированы в I стадии заболевания, 25,9 – во II стадии, 21,8% – в III стадии. С не установленной стадией рака – 7,1%. В 2011 г. в России у 21,3% больных заболевание диагностировано при наличии отдаленных метастазов. Реальный показатель запущенности выше (27,6%), так как следует учитывать больных с новообразованиями визуальных локализаций, диагностированных в III стадии.

Структура онкологической службы

Онкологическая служба в СССР (в дальнейшем РФ) была организована и начала функционировать в 1945 г. на основании первого исторического постановления СНК СССР «Об организации Государственной онкологической службы в СССР» в связи с возникшей необходимостью ведения планомерной противораковой борьбы с учетом распространенности злокачественных новообразований среди населения. Организация онкологической помощи в современных условиях основывается на системе прогнозирования распространенности и заболеваемости злокачественными новообразованиями, разрабатываемой с учетом данных статистических и эпидемиологических исследований. Система прогнозирования позволяет принимать научно обоснованные решения по проблеме оказания специализированной онкологической помощи населению и разрабатывать реалистические планы в области управления. Для оказания квалифицированной онкологической помощи населению онкологическая служба должна располагать сетью онкологических учреждений с соответствующим материально-техническим оснащением (аппаратура, реактивы, лекарственные средства и др.), подготовленными кадрами и информационным обеспечением, которое включает в себя: количественные показатели заболеваемости и

смертности, наличие методологии раннего выявления, диагностики и лечения онкологических больных, взаимодействие с общей лечебной сетью, санитарно-просветительную работу среди населения.

Задачи онкологической службы исходят из потребностей практического здравоохранения.

Основными из этих задач являются:

- 1) учет онкологических больных и заболеваний;
- 2) анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований;
- 3) обеспечение высококвалифицированной специализированной (стационарной или поликлинической) медицинской помощью онкологических больных; осуществление диспансерного наблюдения за онкологическими больными;
- 4) анализ функциональной деятельности онкологических учреждений;
- 5) разработка территориальных программ противораковых мероприятий;
- 6) осуществление методического руководства по организации и проведению мероприятий по раннему выявлению злокачественных новообразований;
- 7) организация санитарно-просветительной работы по предупреждению злокачественных новообразований.

Основным структурным подразделением онкологической сети является *онкологический диспансер*. Различают: республиканский, краевой, областной, городской, межрайонный онкологические диспансеры, которые находятся в ведении соответствующего министерства здравоохранения республики, областного, краевого и городского департамента здравоохранения.

Структура онкологического диспансера определяется в соответствии с уровнем заболеваемости населения злокачественными новообразованиями и структурой онкологической патологии и утверждается органом управления здравоохранением субъекта РФ. Онкологический диспансер является клинической базой научных и образовательных учреждений и выполняет функции подготовки и повышения квалификации кадров врачей-онкологов, врачей основных клинических специальностей и средних медицинских работников.

Основными направлениями работы онкологического диспансера являются диагностика и оказание современной высококвалифицированной специализированной помощи онкологическим больным в стационарных и амбулаторных условиях (уточняющая диагностика, реабилитация и диспансерное наблюдение) и своевременное направление онкологических больных (при недостаточной материальной базе) в НИИ онкологии, межтерриториальные специализированные отделения.

Основными задачами онкологического диспансера являются:

- 1) обеспечение в полном объеме современной специализированной стационарной и поликлинической помощи онкологическим больным на прикрепленной территории;
- 2) диспансерное наблюдение за онкологическими больными;
- 3) организационно-методическое руководство лечебно-профилактическими учреждениями (ЛПУ) соответствующей территории по вопросам ранней диагностики злокачественных новообразований, диагностики, лечения и диспансеризации больных с предраковыми заболеваниями;
- 4) систематический анализ показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований на соответствующей территории.

В соответствии с основными задачами на диспансер возлагаются следующие функции:

1. Организационно-методическое руководство и координация противораковых мероприятий, осуществляемых учреждениями здравоохранения. Эта функция включает в себя:

- анализ состояния онкологической помощи населению на прикрепленной территории, эффективности и качества профилактических мероприятий, диагностики, лечения и диспансерного наблюдения за онкологическими больными;

- методическое руководство и оказание практической помощи ЛПУ по вопросам организации профилактики, раннего выявления, лечения, в том числе паллиативного, симптоматического и диспансерного наблюдения за больными со злокачественными новообразованиями и предопухолевыми заболеваниями;

- сбор и обработка статистической информации по онкологическим заболеваниям, составление статистических отчетов по утвержденным формам и представление их вышестоящему органу здравоохранения в установленные сроки;

- ведение территориального ракового регистра;

- годовое и перспективное планирование развития онкологической помощи населению и проведение противораковых мероприятий;

- организация и разработка проектов директивных документов органов управления здравоохранением, территориальных стандартов объема медицинской помощи онкологическим больным, базовых программ обязательного медицинского страхования в части онкологии, территориальных целевых программ противораковых мероприятий с учетом разработок и рекомендаций Минздрава России;

- изучение и внедрение в практику передовых форм организации онкологической службы, в том числе и зарубежных;

- организация и проведение симпозиумов, конференций, семинаров, выставок и т.д. по проблемам, входящим в компетенцию диспансера.

2. Оказание квалифицированной консультативно-лечебной помощи онкологическим больным. Эта функция включает в себя:

- дообследование больных, направленных с подозрением на злокачественное новообразование учреждениями общей лечебной сети. Стандартные требования к диагностическим мероприятиям на данном этапе включают объем, сроки и показатель качества обследования. Объем обследования заключается в проведении диагностических мероприятий, обеспечивающих уточнение диагноза, определение распространенности процесса и выработку плана лечения. Установленный срок обследования - до 10 дней. Показатель качества обследования характеризует выявление больных I и II клинических групп; уменьшение количественных показателей (в %) ошибочных диагнозов по сравнению с заключительным диагнозом стационара как в целом по заболеванию, так и по распространенности процесса; изменение показателей запущенности; снижение одногодичной летальности;

- оказание в полном объеме квалифицированной лечебной помощи больным со злокачественными новообразованиями с использованием современных медицинских технологий является одной из важнейших функций диспансера. Стандартными требованиями к лечебным мероприятиям на данном этапе являются объем и показатель качества лечения. Объем лечения заключается в применении в полном объеме лечебных мероприятий, обеспечении оптимального воздействия на опухоль с максимальным щажением функции организма или органа. Показатель качества лечения характеризует снижение показателей интра- и

посттерапевтических осложнений, операционной и больничной летальности; увеличение 5-летней выживаемости до уровня ведущих клиник с учетом распространенности процесса;

- проведение диспансерного наблюдения за больными со злокачественными новообразованиями, оказание консультативной помощи и восстановительное лечение больных со злокачественными новообразованиями после радикального лечения и с местными постлучевыми повреждениями, осуществление консультаций врачей и оказание выездной лечебной помощи больным со злокачественными новообразованиями в других ЛПУ.

3. Внедрение в практику онкологических и других ЛПУ новых медицинских технологий оказания медицинской помощи онкологическим больным и больным с предопухолевыми заболеваниями.

4. Экспертные функции, включающие:

- анализ эффективности и качества лечебно-диагностической помощи онкологическим больным в специализированных и неспециализированных ЛПУ;

- изучение и анализ причин случаев позднего выявления злокачественных новообразований, качества составляемых протоколов на случай выявления у больных запущенной формы злокачественных новообразований;

- анализ обоснованности диагноза злокачественного новообразования, указываемого в справках о смерти, выдаваемых медицинскими работниками.

5. Организация и проведение санитарно-просветительной работы среди населения по соблюдению здорового образа жизни, профилактики онкологических заболеваний:

- усовершенствование врачей и средних медицинских работников онкологических учреждений на рабочих местах диспансера, организация повышения квалификации специалистов на циклах усовершенствования и специализации в центральных институтах, через ординатуру, аспирантуру;

- повышение квалификации врачей основных клинических специальностей и средних медицинских работников ЛПУ общей лечебной сети по вопросам профилактики и раннего выявления онкологической патологии с использованием различных форм обучения;

- обеспечение прохождения врачами и средними медицинскими работниками онкологических учреждений аттестации на получение квалификационной категории в сроки, установленные действующими положениями;

- обеспечение получения сертификата специалиста врачами онкологами в установленном порядке.

Первичным звеном в структуре онкологической службы является *онкологический кабинет*.

Основными направлениями работы онкологического кабинета (отделения) являются организация ранней диагностики рака, диспансерное наблюдение за онкологическими больными, контроль за диспансеризацией и лечением предрака врачами общей лечебной сети, оказание медицинской помощи (экстренной или плановой) онкологическим больным (по рекомендации онколога), направление всех выявленных больных или пациентов с подозрением на онкологическую патологию в онкологический диспансер.

Основными задачами онкологического кабинета являются:

1) организация ранней диагностики злокачественных новообразований;

- 2) диспансеризация онкологических больных и лиц с облигатным предраком;
- 3) реабилитация онкологических больных;
- 4) оказание медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями по рекомендациям онкологических учреждений.

Функции онкологического кабинета:

- оказание консультативной и диагностической помощи больным со злокачественными новообразованиями и подозрением на них и направление при необходимости пациента в онкологический диспансер. Стандартными требованиями к диагностическим мероприятиям на данном этапе являются объем, сроки и показатель качества обследования. Объем обследования включает клинические, биохимические, цитологические, морфологические, рентгенологические, эндоскопические, функциональные исследования, биопсии, лапароскопию, диагностическое выскабливание полости матки. Установленные сроки исследования - до 8-10 дней. Показателями уровня диагностики злокачественных новообразований являются удельный вес (в %) I и II стадий опухоли, % выявленных больных на профосмотрах, % дооперационной морфологической верификации клинического диагноза и показатель одногодичной летальности;
- лечение больных злокачественными новообразованиями по рекомендациям онкологических диспансеров, институтов.

Стандартными требованиями к лечебным мероприятиям на данном этапе являются объем, сроки и показатель качества обследования. Объем лечения заключается в санации и лечении лиц из группы повышенного риска, лечении и реабилитации онкологических больных (по рекомендации онкологического учреждения), оказании экстренной помощи при осложнениях онкологического заболевания, в

симптоматической терапии больных с IV стадией заболевания, лечении выраженного болевого синдрома.

Сроки лечебных мероприятий устанавливаются по показаниям или в течение всего врачебного периода наблюдения.

Показатель качества лечения характеризуется увеличением числа санитарных больных с одновременным уменьшением числа онкологических больных с III и IV стадиями заболевания из групп риска:

- диспансерное наблюдение за больными со злокачественными новообразованиями и некоторыми формами предопухолевых заболеваний;
- консультации и патронаж на дому нуждающихся в этом больных злокачественными новообразованиями;
- за своевременной госпитализацией больных для специального, паллиативного и симптоматического лечения, анализ причин отказов в госпитализации;
- учет больных со злокачественными новообразованиями, проживающих на обслуживаемой кабинетом территории, контроль за своевременным направлением извещений на указанных больных в онкологические диспансеры;
- анализ и разбор диагностических ошибок с врачами амбулаторно-поликлинических учреждений;
- методическая помощь врачам по организации профилактических осмотров, диспансеризации больных с предопухолевыми и хроническими заболеваниями, санитарно-просветительной работы среди населения.

Смотровые кабинеты

Смотровые кабинеты являются одной из форм профилактических осмотров женского и мужского населения с целью раннего выявления опухолевых и предопухолевых заболеваний. Основными задачами смотрового женского кабинета являются: проведение профилактического

осмотра всех женщин, обратившихся впервые в течение года в амбулаторно-поликлиническое учреждение, независимо от возраста и характера заболевания, в целях выявления хронических, предопухолевых и опухолевых заболеваний.

Профилактический осмотр включает осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек, осмотр и пальпацию молочных желез, периферических лимфатических узлов, осмотр в зеркалах шейки матки и влагалища, бимануальное исследование матки и придатков, пальцевое исследование прямой кишки.

При выявлении патологии больную направляют к соответствующему специалисту для уточнения диагноза и организации лечения. У всех здоровых лиц, обратившихся в кабинет, обязательно берут мазки из влагалища и цервикального канала и направляют их для исследования в цитологическую лабораторию.

При выявлении патологии шейки матки или других органов женской половой сферы мазки в смотровом кабинете не берут, а направляют больную в кабинет гинеколога, где и производят взятие мазков из влагалища и цервикального канала, биопсию и т.д.

Проводятся также санитарно-просветительная и разъяснительная работа среди женщин, посещающих поликлинику, учет и регистрация профилактических осмотров и результатов цитологических исследований.

В зависимости от численности обслуживаемого населения, в соответствии с нормативами, смотровые кабинеты функционируют как самостоятельные женские кабинеты (осмотр лиц женского пола) или мужские (осмотр лиц мужского пола) либо по смешанному типу (осмотр лиц обоего пола).

Деление онкологических больных на клинические группы

Все больные со злокачественными новообразованиями (в том числе в стадии *in situ*) регистрируются онкологическими учреждениями, диспансерами, диспансерными учреждениями, кабинетами по месту постоянного жительства пациентов. Всех больных со злокачественными новообразованиями, взятых на диспансерный учет для наблюдения в онкологических учреждениях, в зависимости от необходимости и возможности применения различных методов специального лечения и облегчения ведения учета объединяют в 4 клинические группы. Принадлежность больного к той или иной клинической группе при постановке на учет определяется на основании результатов обследования. В зависимости от результатов лечения и динамики развития онкологического процесса клиническая группа больного может меняться.

К клинической группе Ia относят больных с неясной клинической картиной, при наличии подозрения на злокачественное новообразование. Сроки диспансеризации больных клинической группы Ia соответствуют 10 дням со дня взятия на учет с заболеванием, подозрительным на злокачественное новообразование, что достаточно для углубленного обследования пациента с целью установления окончательного диагноза. При подтверждении диагноза злокачественного новообразования больного переводят в другую клиническую группу, а если диагноз не подтвердился - снимают с учета.

К клинической группе Ib относят больных с предопухолевыми заболеваниями, называемыми предраком (факультативным и облигатным).

Факультативный предрак - это патологическое состояние, на основе которого может развиться рак. Наблюдают больных с факультативным предраком специалисты по профилю (в зависимости от пораженного органа).

Облигатный предрак - это предопухолевое патологическое состояние, которое характеризуется высокой частотой злокачествления. Наблюдают таких больных врачи-онкологи. При хирургическом лечении предопухолевых заболеваний строго обязательным является гистологическое исследование удаленного очага. После радикального лечения предракового заболевания больные подлежат активному диспансерному наблюдению в течение 2 лет, после чего при отсутствии рецидива заболевания их снимают с диспансерного учета.

Ко II клинической группе относят больных со злокачественными новообразованиями, которые в результате применения современных схем лечения могут быть полностью избавлены от злокачественного новообразования, а также больных, у которых может быть достигнута длительная ремиссия.

В составе II клинической группы выделяется подгруппа II а - больные, подлежащие радикальному лечению. Под радикальным лечением следует понимать применение современных методов лечения опухолевого процесса, направленных на полное излечение больного от опухоли. В клиническую подгруппу II а следует относить больных с ограниченным развитием опухолевого процесса (в основном I и II стадии заболевания).

К III клинической группе относят пациентов, являющихся практически здоровыми лицами, находящимися под динамическим наблюдением онкологического учреждения после проведенного по радикальной программе лечения злокачественного новообразования. Пациентов этой группы в случае возникновения у них рецидивов заболевания или метастазирования новообразования переводят во II клиническую группу для специального лечения (хирургического, лучевого и др.) или в IV клиническую группу, если проведение специального лечения не показано в связи с распространностью процесса. Сроки

диспансеризации больных III клинической группы: в течение 1-го года после проведенного специального лечения обследование 1 раз в 3 мес, в течение 2-го года после проведенного специального лечения - 1 раз в 6 мес, на 3-м году из-за высокого процента рецидивов и метастазов допускается обследование 1 раз в 3 мес, далее до 5 лет - 1 раз в 6 мес, а в дальнейшем пожизненно - 1 раз ежегодно, если нет специальных показаний для интенсивного режима наблюдения.

К IV клинической группе относят больных с распространенными формами злокачественного новообразования, радикальное лечение которых уже невозможно даже в том случае, если им намечено проведение хирургического, комбинированного, комплексного и других видов лечения с паллиативной (симптоматической) целью.

В IV клиническую группу входят больные, которые ранее входили во II клиническую группу, но не получили специального лечения по различным причинам (отказ от лечения, тяжелое соматическое состояние и т.д.).

Больных IV клинической группы наблюдают участковые врачи, консультируют их врачи-онкологи.

Оказание онкологической помощи в Ульяновской области

В настоящее время специализированная онкологическая помощь населению Ульяновской области оказывается в рамках Территориальной программы госгарантий в соответствии с утвержденными стандартами. Население получает специализированную медицинскую помощь по онкологии на базе следующих ЛПУ:

- ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер
- ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница
- ГУЗ Ульяновская областная детская клиническая больница
- ГУЗ Ульяновский областной хоспис

- ФГБУЗ КБ №172 ФМБА России г.Димитровград

Областной онкологический диспансер начал работать с 16 ноября 1945 г., тогда силами 5 врачей помощь оказывалась на 30 койках. Сегодня в структуру ГУЗ ОКОД входят 6 хирургических отделений, химиотерапевтическое, радиологическое отделения, отделение анестезиологии и реанимации, поликлиника и Центр здоровья женщин (ЦЗЖ), раковый регистр, диагностические подразделения: клиническая, цитологическая, иммунологическая, патологоанатомическая лаборатории, рентгенологическое отделение. В поликлинике и Центре здоровья женщин прием ведется по 9 специальностям - абдоминальной хирургии, торакальной хирургии, гинекологии, маммологии, радиологии, химиотерапии, урологии, опухолям головы и шеи, эндоскопии и функциональной диагностике. В диспансере работают 86 врача, в том числе 2 доктора медицинских наук, 13 кандидатов медицинских наук, 5 заслуженных врача РФ, 2 отличника здравоохранения.

Для повышения доступности амбулаторно-поликлинической консультативной помощи в онкодиспансере внедрена система записи к специалистам через «электронную регистратуру». Запись производится врачами первичных онкологических кабинетов или лечащими врачами по месту жительства.

В последние годы в Ульяновской области ежегодно выявляют более 5 тысяч новых случаев злокачественных новообразований. На конец 2012 г. на диспансерном учете в Ульяновской области состояло 26996 тысяч онкобольных. За прошедшие 10 лет заболеваемость злокачественными новообразованиями в регионе выросла на 36,0%, а смертность от них – на 3,08%.

Основной объем контингентов больных формируется из пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы (17,5%), кожи

(13,1%), тела (8,4%) и шейки (4,9%) матки, ободочной кишки (5,1%), желудка (4,3%), предстательной железы (4,7%), щитовидной железы (4,1%), легких (3,9%), прямой кишки (4,0%).

Доля больных, наблюдавшихся 5 лет и более, составляет 50,2% от общего контингента больных (РФ – 51,3%, ПФО – 52,8%). Среди больных, наблюдавшихся 5 лет и более, наибольший удельный вес составляют пациенты со злокачественными новообразованиями молочной железы (20,5%), тела (10,6%) и шейки (6,7%) матки, щитовидной железы (6,0%), ободочной кишки (5,2%), желудка (4,6%), губы (3,7%), кожи (3,8%), яичников (3,1%).

Наиболее часто встречающимися злокачественными новообразованиями в Ульяновской области являются опухоли кожи (13,4% от числа новых случаев рака), трахеи, бронхов, легких (12,4%), молочной железы (11,8%). В структуре заболеваемости мужчин большой удельный вес имеют опухоли трахеи, бронхов, легких (22,4%), предстательной железы (6,0%), желудка (9,9%), кожи (10,5%, с меланомой – 11,8%), прямой (5,4%) и ободочной (5,3%) кишки. Первое место по распространенности в женской популяции принадлежит новообразованиям молочной железы (22,8%), кожи (16,2%, с меланомой – 17,2%), тела матки (8,5%), ободочной кишки (6,6%), желудка (5,5%), прямой кишки (3,6%), шейки матки (5,2%), яичников (4,4%).

В структуре смертности населения Ульяновской области от злокачественных новообразований наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого (19,3%), желудка (10,8%), молочной железы (8,6%), ободочной (7,1%) и прямой (6,2%) кишки.

Структура смертности от злокачественных новообразований мужского и женского населения имеет существенные различия.

Около 1/3 (30,9%) в структуре смертности мужчин составляют опухоли легкого. Опухоли желудка явились причиной смерти 12,2% мужчин. Далее ранговые места распределяются следующим образом: новообразования предстательной железы (6,5%), прямой (6,1%) и ободочной (4,9%) кишки, полости рта и глотки (5,2%), поджелудочной железы 4,4%, пищевода 3,4%, гортани (2,7%).

В структуре смертности женщин наибольший удельный вес имеют злокачественные новообразования молочной железы (19,6%). Далее следуют новообразования ободочной кишки (9,7%), желудка (9,2%), яичников (7,2%), прямой кишки (6,4%), трахеи, бронхов и легких (4,5%), тела (4,9%) и шейки (6,6%) матки, поджелудочной железы (5,6%), лимфатической (3,3%) и кроветворной (3,0%) ткани.

К сожалению, более 50% впервые выявленных злокачественных новообразований диагностируется в III-IV стадиях. Это приводит к увеличению показателя смертности и значительной инвалидизации больных.

Показатели активного выявления как в регионе, так и в России в целом абсолютно неадекватны современным возможностям медицины. Показатель активной выявляемости в 2012 году составил 14,6% ко всем впервые выявленным онкозаболеваниям (по РФ – 14,9%). Это 675 новых случаев рака, выявленных на профилактических осмотрах. Эти цифры свидетельствуют в первую очередь о недостаточно эффективной профилактической работе, низкой онкологической настороженности врачей, слабых знаниях по онкологии. Вместе с тем значимость раннего выявления онкологических заболеваний трудно переоценить, поскольку именно она определяет продолжительность жизни больного, успех проводимого лечения и материальные затраты на его осуществление.

В динамике за последние три года прослеживается тенденция к увеличению доли I-II стадий среди впервые выявленных больных злокачественными новообразованиями и снижение запущенности. Показатель запущенности – один из основных критериев оценки диагностического компонента помощи онкобольным в общей лечебной сети – составил 25,1% (по РФ в 2011 году – 21,3%). То есть в регионе доля первичных больных с запущенными формами рака значительно больше, чем в целом по России.

Доля больных, умерших в течение первого года после установления диагноза в 2011 году, в регионе составила 31,4% (по РФ – 27,4%, ПФО – 28,0%). При анализе одногодичной летальности за 10 лет отмечалась тенденция к росту этого показателя до 2010 года с последующим снижением за последние 3 года. В РФ отмечается стабильная тенденция к уменьшению показателя.

Современными нормативными документами определена ведущая роль врачей первичных онкологических кабинетов в обеспечении работы первичной сети по раннему выявлению онкопатологии и проведению реабилитационных мероприятий.

На сегодняшний момент важнейшей структурной составляющей в профилактических обследованиях являются смотровые кабинеты поликлиник, которых в настоящее время около 5000 в Российской Федерации и 90 в Ульяновской области. Вместе с тем во многих учреждениях кабинеты не работают в течение полного рабочего дня поликлиник. Известно, что основная работа по раннему выявлению онкологических заболеваний ложится на общую лечебную сеть, на врачей первого контакта, а это врачи общей практики, участковые врачи, а также узкие специалисты. Эффективность их работы, в свою очередь, зависит от

организации их деятельности, оснащенности рабочих мест, подготовленности по профилю «онкология».

Окончательное обследование, постановка диагноза и лечение лиц со злокачественными новообразованиями являются уделом онкологической службы. В Ульяновской области приказом МЗ УО № 424 от 07.03.2010 г. «О порядке оказания онкологической помощи взрослому населению» утвержден регламент мероприятий по профилактике, раннему выявлению больных со злокачественными новообразованиями, объемы диспансеризации и необходимого лечения в условиях лечебного учреждения.

В соответствии с этим приказом больным с онкологическими заболеваниями медицинская помощь в Ульяновской области оказывается в рамках:

плановой первичной медико-санитарной помощи – терапевтическая, хирургическая и онкологическая помощь в амбулаторно-поликлинических и больничных учреждениях здравоохранения;

плановой специализированной медицинской помощи – специализированная онкологическая помощь.

Плановая онкологическая помощь в рамках первичной медико-санитарной помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях оказывается на основе взаимодействия врачей первичного звена здравоохранения: участковых врачей-терапевтов, врачей общей практики (семейных врачей), врачей-хирургов, врачей-гинекологов, врачей-онкологов и врачей-специалистов первичного онкологического кабинета (отделения).

В амбулаторно-поликлинических учреждениях участковые врачи-терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-хирурги во взаимодействии с врачами-специалистами выявляют риск развития

онкологических заболеваний, проводят мероприятия, направленные на раннее выявление злокачественных новообразований.

При подозрении или выявлении злокачественного новообразования пациента направляют в первичный онкологический кабинет (отделение), после чего врач-специалист первичного онкологического кабинета проводит пациенту обследование в соответствии с рекомендуемым перечнем клинико-диагностических исследований (Приложение № 3 к приказу Министерства здравоохранения Ульяновской области № 424 от 07.05.2010 г.) и направляет для уточняющей диагностики и определения последующей тактики ведения:

при подозрении на гемобластозы – к гематологу ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»;

при подозрении на опухолевые заболевания центральной или периферической нервной системы – к нейрохирургу ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»;

при подозрении на опухолевые заболевания костей скелета – к травматологу-ортопеду ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»;

при подозрении на опухолевые заболевания органа зрения – к офтальмологу ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»;

при подозрении на злокачественные новообразования остальных локализаций – в ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер.

Контрольные вопросы:

1. Назовите основные первичные документы, на основании которых выявляются контингенты больных со злокачественными новообразованиями.

2. Какие задачи стоят перед онкологическим диспансером?

3. Назовите основные задачи первичного онкологического кабинета.
4. Какие лечебные учреждения оказывают медицинскую помощь пациентам со злокачественными новообразованиями в Ульяновской области?
5. Каким нормативным актом определяется регламент оказания медицинскую помощь пациентам со злокачественными новообразованиями в Ульяновской области?

Глава 8

Этика и деонтология в онкологии

Этика (лат., греч. – «благо», «долг») – учение о морали, ее сущности, значении для человека и общественной истории; система норм нравственного поведения человека.

Деонтология – учение о должном (И. Бентам, начало XIX века).

Биоэтика – исследование этических проблем в здравоохранении и биологии.

Каждый медицинский работник в своей деятельности призван руководствоваться этическими принципами, которые составляют не юридические, а моральные основы медицинской практики. Существует **четыре основных принципа медицинской этики**:

- «делай благо»;
- «не навреди»;
- «уважай автономию»;
- «будь справедлив».

Общение с онкологическим больным без соблюдения принципов деонтологии недопустимо. Ситуации, с которыми встречается врач в практической работе, настолько многообразны, что привести подходящие к каждому случаю деонтологические правила невозможно. Поэтому в

каждом конкретном случае врачу необходимо самостоятельно находить оптимальное решение.

Два принципиальных положения определяют тактику врача по отношению к онкологическому больному:

1) оптимальное использование диагностических процедур и лечебной помощи должно осуществляться с максимальным щажением психики больного,

2) каждый больной злокачественной опухолью подлежит лечению.

Больные с подозрением на рак. Обследование заболевших должно быть адекватным. Следует отказаться от использования сложных современных методов исследования, если точный диагноз может быть установлен с помощью более простых приемов.

Начиная с периода обследования, онкологические больные находятся в подавленном состоянии. У них наблюдается эмоциональный стресс, проявляющийся выраженными признаками тревоги и депрессии. В таком состоянии возможны неадекватные реакции, выражющиеся в отказе от лечения и даже в попытках покончить жизнь самоубийством.

Задача врача заключается в том, чтобы успокоить больного и психологически подготовить к предстоящему лечению, внушив ему веру в излечимость заболевания. Во всех случаях нужно избегать терминов «рак», «саркома».

С деонтологических позиций нельзя допускать, чтобы в руки больного попадала медицинская документация и данные, подтверждающие диагноз злокачественного новообразования. Следует соблюдать предельную осторожность при разговорах по телефону о больном, анализе рентгенограмм и результатов специальных исследований в присутствии больного и т. д.

Больного следует убедить в том, что направление на консультацию к онкологу продиктовано необходимостью уточнения степени опасности имеющейся у него язвы, уплотнения или затемнения, с целью исключения злокачественного новообразования.

Характер предстоящего лечения обсуждать не следует. Если больной прямо ставит об этом вопрос, нужно сказать, что выбор метода лечения будет сделан в зависимости от результатов обследования в стационаре.

Взаимоотношения врача с онкологическим больным должны строиться на основе сочувствия и внимания. Задачи, стоящие перед врачом, меняются в зависимости от категории больных. При подозрении на рак возможны две различные ситуации. В большинстве случаев предположение о раке и необходимость обследования в онкологическом учреждении возникает, если у больного в течение некоторого времени сохраняются стойкие симптомы какого-либо заболевания, вызывающие тревогу у самого больного. Таких больных следует ориентировать на необходимость консультации онколога для исключения злокачественной опухоли. В других случаях подозрение на рак возникает случайно при профилактическом осмотре или обследовании человека, чувствующего себя хорошо и не предъявляющего серьезных жалоб. Для таких людей направление к онкологу является неожиданным и непонятным. Им следует объяснить, что при обследовании обнаружен инфильтрат, затемнение или язва, которые могут оказаться предопухолевыми, в связи с чем необходима консультация онколога.

Онкологические больные, подлежащие специальному лечению. Перед врачом стоит задача направить больного в онкологическое учреждение и психологически подготовить его к мысли о возможности операции или другого специального лечения. Система убеждений может быть построена по такому же принципу, что и при подозрении на рак, но в

дополнение к этому следует остановиться на возможности оперативного или лучевого лечения. Говорить об этом как о бесспорном факте нецелесообразно, так как из-за распространенности процесса или сопутствующих заболеваний такое лечение в специализированном учреждении может быть отвергнуто. Лучше ориентировать больного на то, что окончательное решение о выборе метода лечения будет принято специалистом после дополнительного обследования.

На практике встречаются случаи, когда врач в силу недостаточной подготовки или случайно приобретенного отрицательного личного опыта негативно относится к лечению той или иной злокачественной опухоли. Недопустимо, чтобы эта отрицательная установка вольно или невольно индуцировалась больному.

Мотивы отказов от лечения. Несмотря на значительные усилия, прилагаемые врачами для убеждения больных, последние порою отказываются от лечения. Можно выделить четыре наиболее часто встречающиеся мотивы отказов.

Страх перед предстоящим лечением. Больной понимает необходимость лечения, но боязнь операции настолько велика, что он не находит мужества подвергнуться ей. Врач должен выяснить причину страха. У пожилых больных боязнь за исход операции может быть обусловлена сопутствующими или перенесенными заболеваниями сердца или других органов. Игнорировать такие опасения нельзя. Нужно, не затягивая времени, провести обследование и по возможности начать в амбулаторных условиях коррекцию имеющихся нарушений. Лицам с повышенной возбудимостью целесообразно назначить лечение бромидами, нейроплегиками, транквилизаторами. Больному следует разъяснить, что в стационаре перед решением вопроса об операции ему проведут

соответствующее лечение, которое обеспечит безопасность оперативного вмешательства.

Больные нередко отказываются от *калечащих операций* с удалением конечности, молочной железы и др. Их пугает последующее неполноценное существование. Такие переживания обоснованы, они вызывают всяческое сочувствие. Но поскольку иной возможности излечения нет, врач, стараясь не раскрывать истинного характера заболевания, должен убедить больного в необходимости оперативного вмешательства. Наряду с этим следует максимально смягчить тревогу больного по поводу дальнейшего существования.

Иногда это удается путем убеждения в необходимости сохранить жизнь и здоровье для блага семьи и детей, в других случаях решающим оказывается объяснение характера работы, которую сможет выполнять заболевший, или разъяснение, каким путем другим больным удается скрыть от окружающих имеющийся дефект.

Мотивом отказов может явиться *неверие больного в возможность излечения*. Такое состояние чаще бывает у людей, тем или иным путем узнавших о наличии злокачественной опухоли и считающих эту болезнь неизлечимой. Иногда они основываются на случайных наблюдениях за лицами, погибшими от такого же злокачественного новообразования. Такие больные, как правило, находятся в подавленном состоянии. С ними должна быть проведена спокойная разъяснительная беседа, в процессе которой нужно убедить больного, что окончательный диагноз станет ясным только после исследования препарата под микроскопом и если будет обнаружен рак, то опухоль, безусловно, окажется в ранней стадии, когда она может быть полностью излечена. В то же время отказ от лечения и потеря времени приведут к распространению процесса и тогда возможность излечения станет сомнительной.

Причиной отказа может явиться необоснованное, но очень стойко сохраняющееся среди части населения *представление о возможности излечиться травами или домашними, нередко ядовитыми средствами*. К сожалению, об этом больные стараются врачам не говорить. Вылечить злокачественную опухоль народными средствами невозможно. Об этом свидетельствует накопленный многолетний опыт и специальные научные исследования (при этом фитотерапия широко используется в онкологии в качестве сопроводительной терапии). Сложность положения врача заключается в том, что больной ориентирован на наличие доброкачественного процесса, при котором те или иные народные средства могут использоваться.

В таких случаях следует заострить внимание больного на опасных осложнениях, указав в зависимости от пораженного органа на возможность кровотечения, перфорации, перитонита, в том числе на вероятность возникновения злокачественной опухоли. Иногда основным мотивом отказа от лечения является *реакция отрицания*, при которой больной в связи с хорошим самочувствием не верит в необходимость лечения.

Таким больным нужно разъяснить серьезность положения, подчеркнув, что заболевание будет прогрессировать, и объяснить, что риск операции намного меньше, чем опасность самой болезни. Если в подобных случаях приходится говорить об опухоли, то это должно быть сказано не в виде достоверности, а только как серьезное предположение. В безвыходной ситуации, если иным путем не удается побудить больного к лечению, врач может оказаться вынужденным сказать правду. В такой ситуации следует привести доказательства, что опухоль выявлена в ранней, вполне излечимой стадии.

Лица, излеченные от рака. В процессе лечения ряду больных становится известен истинный диагноз. Поэтому после выписки из

стационара у выздоровевших нередко наблюдается астеническое состояние, чувство тревоги, подавленности, повышенной мнительности. Излечение от рака не излечивает от страха перед ним. Повышенная мнительность ведет к тому, что всякое нарушение самочувствия человек склонен расценивать как признак метастазов. Легкое недомогание, подкожные липомы и фибромы, уплотнение послеоперационных рубцов, кожные высыпания трактуются как рецидив заболевания.

К предъявляемым больными жалобам нужно относиться в высшей степени серьезно. Следует произвести тщательный осмотр, а иногда прибегнуть к консультации специалиста, чтобы не пропустить рецидива или метастазов.

Подавленное состояние после лечения может привести к появлению *синдрома самоизоляции*, который проявляется потерей интереса к жизни, ощущением одиночества, затрудненным общением с семьей и окружающими. Иногда синдром самоизоляции бывает настолько выражен, что приводит больного к суициdalным попыткам.

Перед врачом стоит задача добиться, чтобы депрессия уступила место *синдрому вытеснения болезни*, т. е. чтобы излеченный либо отвергал диагноз злокачественной опухоли, либо перестал придавать ему значение.

В этом отношении большую помощь оказывает благоприятная обстановка в семье. Участковый врач должен обсудить с родственниками оптимальную линию поведения. В отношениях с больным они должны избегать как чрезмерной опеки, так и упреков в мнительности при наличии жалоб. Это особенно важно в первые месяцы после излечения больного.

Не менее существенно своевременно и адекватно решить вопрос о трудоустройстве больного. Обычно после излечения от рака внутренних органов и молочной железы больные в течение некоторого времени нетрудоспособны. Продолжительность пребывания на инвалидности

зависит от характера проведенного лечения и состояния больного. Своевременное разрешение выполнять определенные виды работ нередко оказывает весьма благотворные влияние, убеждая больного в реальности выздоровления.

Больные с запущенными формами рака. Принципиальной установкой является положение о том, что инкурабельных онкологических больных не существует. Больные с запущенными формами злокачественных опухолей подлежат паллиативному или симптоматическому лечению. Его осуществляют врачи широкого профиля по месту жительства больного. План лечения должен быть согласован с онкологом. При необходимости стационарного лечения больного госпитализируют в общесоматические стационары.

С деонтологических позиций больных с запущенными формами рака можно разделить на три категории, требующие различного подхода.

1. Первичные больные, у которых отдаленные метастазы и запущенность процесса обнаружены во время обследования в поликлинике. От таких больных часто удается скрыть истинный диагноз и прогноз заболевания. При этом заявление лечащего врача или онколога о том, что нет необходимости в специальном лечении в онкологическом диспансере, больной рассматривает как доказательство, что диагноз рака отвергнут. Перед врачом стоит задача убедить больного в наличии другого, неонкологического заболевания и в том, что назначенное лечение, проводимое достаточно упорно в течение длительного времени, приведет к выздоровлению.

Безосновательное направление таких больных в онкологический диспансер является грубым нарушением деонтологических правил. Больной воспринимает это как подтверждение диагноза злокачественной

опухоли, а невозможность лечения в диспансере как признак неизлечимости процесса.

2. Больные, у которых запущенность установлена после обследования или лечения в стационаре. Таких больных сориентируют на наличие какого-либо неонкологического заболевания. В зависимости от результата проведенного лечения больному говорят, что заболевание либо излечено, либо подлежит дальнейшему лечению по месту жительства. Районный онколог и участковый врач должны знать, как ориентирован больной, и придерживаться той же версии. Это удается выяснить из справки, выданной на руки больному, при беседе с родственниками или с самим больным. В затруднительных случаях следует связаться с врачом онкологического учреждения, лечившим больного.

3. Больные с рецидивами и метастазами после проведенного ранее радикального лечения. Эти люди больше контактируют с наблюдавшим их онкологом и полагаются на его заключение. Он избирает деонтологически оправданный вариант объяснений, которого следует придерживаться участковому врачу.

Информирование родственников. Врач не имеет права разглашать сведения об онкологическом больном посторонним лицам. Исключение делается лишь для родственников и наиболее близких больному людей и лишь с разрешения пациента. Родственников нужно информировать объективно, но по возможности оставить надежду на благоприятный исход. Это особенно важно в разговоре с людьми, которые отличаются повышенной возбудимостью или сами страдают заболеваниями нервной, сердечно-сосудистой и других систем.

Цель, которую преследует врач в беседе с родственниками, зависит от конкретной ситуации. Так, если у больного впервые обнаружен рак, родственники должны помочь убедить его в необходимости лечения.

Задачей родственников лиц, излеченных от рака или страдающих запущенными формами опухоли, является создание оптимального микроклимата в семье и внушение больному надежды на благоприятный исход.

Родственников часто интересует возможная продолжительность жизни больных с запущенными формами рака. Указывать, даже ориентировочно, какие-либо сроки не следует. Конкретный ответ в такой ситуации тяжело воспринимается родными, а естественная ошибка в ту или иную сторону роняет авторитет врача.

Канцерофобия - навязчивое состояние, выражающееся в необоснованном убеждении о наличии злокачественной опухоли. Встречается чаще у женщин. Страдают канцерофобией люди, родственники или знакомые которых заболели или умерли от рака. В других случаях она навеяна сходством имеющихся у больных патологических ощущений или объективных симптомов с известными им признаками злокачественных новообразований.

Больные канцерофобией, как правило, находятся в состоянии депрессии, иногда возбуждены, агрессивны. Утверждение врача об отсутствии у них опухоли воспринимают с недоверием, расценивают как признак недостаточной компетенции врача или как намеренно невнимательное отношение.

Предположение о наличии канцерофобии возникает, если больные на амбулаторном приеме слишком эмоционально и убежденно утверждают о наличии у них злокачественного новообразования. В таких случаях у врача нередко наблюдается неосознанная негативная реакция. С заключением нужно быть весьма осторожным, так как жалобы больных иногда действительно обусловлены злокачественной опухолью. Не следует сразу пытаться разубеждать больного, лучше сначала получить достаточно

веские контраргументы. На диагнозе «канцерофобия» можно остановиться только после того, как опухоль полностью исключена в результате всестороннего обследования.

Контрольные вопросы:

- 1. Назовите основные принципы медицинской этики.*
- 2. Какие деонтологические проблемы стоят перед врачом при оказании помощи пациентам со злокачественными новообразованиями?*
- 3. Что необходимо предпринять при отказе больного от противоопухолевого лечения?*
- 4. В чем особенности общения врача с родственниками пациентов?*
- 5. Чем проявляется канцерофобия?*

Список рекомендуемой литературы

1. Онкология / М.И. Давыдов, Ш.Х. Ганцев. – 2010. - 920 с.
2. Онкология / В. И. Чиссов, С. Л. Дарьялова. – 2009. – 560 с.
3. Онкология. Справочник практического врача: Под редакцией И. В. Поддубной — 2009.- 768 с.
4. Проблемы медицинской психологии в онкологии и психосоматической медицине / Т. З. Биктимиров, О. П. Модников. – 1998. – 237 с.
5. Психоонкология. Медико-психологические и социокультурные основы онкологической клиники и паллиативной медицины / Т. З. Биктимиров // Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным. – 2004. – Т. II. – С. 342-363.
6. Организация паллиативной помощи онкологическим больным / М.Г. Шарафутдинов, С.В. Панченко, В.В. Родионов. – 2011. – 74 с.
7. Мечта о «волшебной пуле» или актуальные вопросы радионуклидной терапии / В.В. Родионов, Н.В. Деньгина. – 2009. – 128 с.
8. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – 1990. – 90 с.
9. Эндокринологическая онкология / В.М.Дильман. – 1988. – 108 с.
- 10.Четыре модели медицины / В.М.Дильман. – 1990. – 96 с.
- 11.Руководство по онкологии / Н.П. Напалков – 1989. – 120 с.
12. Справочник онколога / Н.Н. Трапезников. – 1996. – 89 с.
13. Ошибки в клинической онкологии / В.И. Чиссов. – 1993. – 98 с.
14. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями / В.И. Чиссов. – 1989. – 89 с.
15. Деонтология в онкологии / С.Б. Корж. – 1975. – 88 с.
16. Диагностические и тактические ошибки в онкологии / Ю.Я. Грицман. – 1981. – 176 с.